

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
Der Universität Düsseldorf

(Direktoren: Prof. Dr. med. Wolfgang Bircks
Prof. Dr. med. Karl Kremer)

Die primäre Multiplizität von bösartigen Geschwülsten

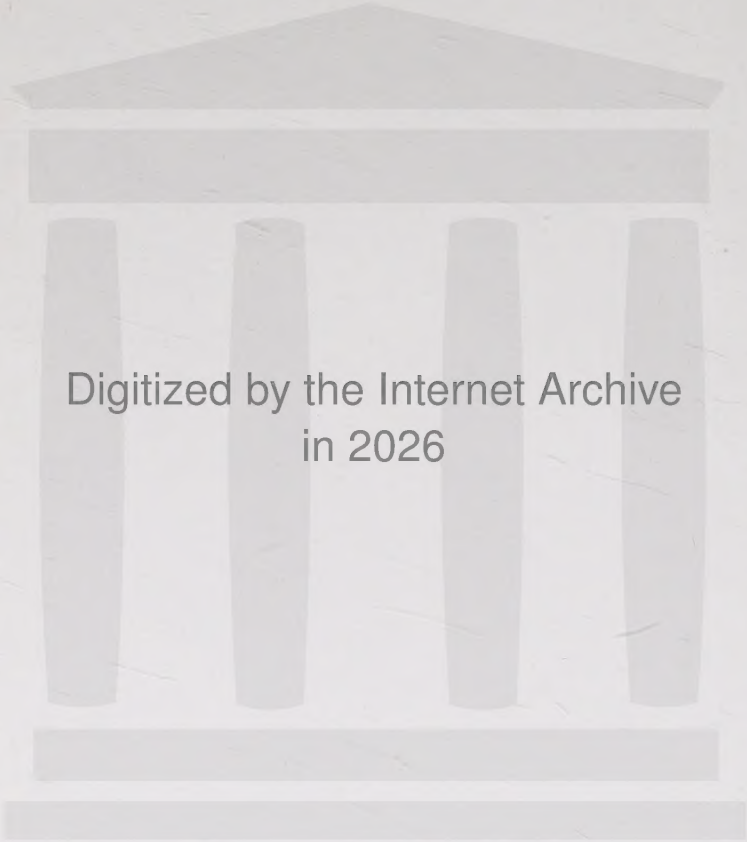
DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Thomas tho Seeth

1978



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41533917_0083

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
Der Universität Düsseldorf

(Direktoren: Prof. Dr. med. Wolfgang Bircks
Prof. Dr. med. Karl Kremer)

Die primäre Multiplizität von bösartigen Geschwülsten

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Thomas tho Seeth

1 9 7 8



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan

gez.: Prof. Dr. med. A. Hopf

Referent

gez.: Priv.-Doz. Dr. med. D. Moschinski

Koreferent

gez.: Prof. Dr. med. H. Vieten

Inhaltsverzeichnis

A.	Einleitung	Seite 1
B.1	Die Definition der multiplen primären Geschwülste	Seite 3
B.2	Die Unterscheidung der multiplen primären Geschwülste nach dem Zeitpunkt ihres Auftretens	Seite 8
B.3	Die Einteilung der multiplen primären Geschwülste nach ihrer Lokalisation	Seite 9
B.4	Die Ursachen der primären Tumormultiplizität	Seite 12
B.5	Die Altersdisposition und Geschlechtsverteilung	Seite 19
B.6	Die Häufigkeit, die Lokalisation und die Kombination multipler Geschwülste	Seite 23
C.1	Eigene Ergebnisse	Seite 28
C.2	Die Lokalisation der solitären Malignome	Seite 29
C.3	Die multiplen primären Tumoren	Seite 31
C.4	Geschlechts- und Altersverteilung	Seite 37
C.5	Die Histogenese, Lokalisation und Kombination der multiplen Geschwülste	Seite 46

D. Diskussion

Seite 56

E. Zusammenfassung

Seite 64

F. Literaturverzeichnis

Seite 66

A. Einleitung

Die multizentrische Manifestation primärer maligner Tumoren, sei sie gleichzeitig oder zeitlich zueinander verschoben, ist Gegenstand zahlreicher Untersuchungen gewesen. So wurde unter anderem das Zusammentreffen blastomatöser Systemerkrankungen mit anderen malignen Geschwülsten mehrfach zusammengestellt (BROSS (Buffalo, N. Y.), CABRERA, TSUKADA et alii, BILLROTH, McKEE, BRYANT, FEREMANS, KARTAGENER und WYLER und andere).

Das Zusammentreffen bösartiger mesenchymaler und epithelialer Tumoren ist gleichermaßen belegt (GIVLER, MALJATZKAJA, HOLMQVIST und NELSON).

Die synchrone tumoröse Entartung endokrinen Drüsengewebes in mehr als einer Drüse ist ebenfalls mehrfach in syndromhafter Ausprägung beobachtet und mitgeteilt worden (SIPPLE, ARNOULD et alii, LJUNBERG und CEDERQUIST, SHAO-NAN JUANG und McLEISH).

Familiäre Häufung und Kontrollen von Malignomen bei Zwillingen haben in einzelnen Familien eine Neigung zu bestimmten Tumorformen deutlich werden lassen (BUTT und SCHUMACHER, LJUNBERG und CEDERQUIST, SCHIMKE und HARTMANN, BRYANT und RUSH).

Eine histologische Untersuchung und Gruppierung der sich gleichzeitig bzw. sich nacheinander manifestierenden Tumoren wurde zwar in den meisten Mitteilungen erbracht, doch vergleichende Untersuchungen über die Geschwulsthäufigkeit und -lokalisation, ihre Kombination und ihre histologische Differenzierung in diesem Zusammenhang sind in der Minderzahl. Ebenfalls existieren unterschiedliche Angaben über die Alters- und Geschlechtsverteilung

der multiplen primären Tumoren.

Anhand des Krankengutes der Chirurgischen Klinik der Universität Düsseldorf aus den Jahren 1958 bis 1968 (dieser Zeitraum wurde gewählt, da nach 1968 ein neuer Diagnoseschlüssel eingeführt wurde, der das Auffinden speziell der hier abgehandelten Fälle äußerst erschwert) wurden die Krankengeschichten von 4.175 Tumorpatienten ausgewertet und auf zweifach, resp. mehrfach aufgetretene histologisch unterschiedliche Geschwulstleiden hin kontrolliert. Die vorliegende Untersuchung stützt sich auf 33 Fälle mit zweifacher und 2 Fälle mit dreifacher Tumorerkrankung.

B.1 Die Definition der multiplen primären Geschwülste

Unter der primären Multiplizität von Geschwülsten ist das unabhängige Vorkommen zweier (bzw. mehrerer) Geschwülste derselben oder verschiedener Art nebeneinander auf demselben Lebewesen zu verstehen (DUSCHL 1925).

Eine etwas modifizierte Form dieser Definition gibt WALTHER:

"Primär multipel nennen wir Geschwülste, die sich bei dem gleichen Individuum gleichzeitig oder nacheinander entwickeln, für die sich aber ein Abhängigkeitsverhältnis im Sinne von Primärtumor und Metastase nicht konstruieren läßt."

Während PUHR zum Beispiel bösartige Systemerkrankungen des lymphatischen Apparates und Hämoblastosen, die mit anderen Organmalignomen kombiniert waren, nicht zu den multiplen primären Neoplasmen hinzurechnen wollte, werden diese Leiden heute allgemein als vollwertige Kombinationsgeschwülste gewertet (GIVLER, BENVENISTI und DE BELLIS, J. MÜLLER und Mitarbeiter).

Angeblich schon 1802 beschrieb OBERTHEUFER (zitiert nach BECKER) einen Fall mit einem Mehrfachmalignom.

Die erste gesicherte Mitteilung über mehrfache bösartige Geschwülste machte 1874 VOLKMANN, als er auf dem Dritten Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie über drei Paraffinarbeiter berichtete, die an multiplen "Warzenbildungen" und Krebs der Scrotalhaut litten. In einem Fall hatte er beobachtet, daß sich drei verschiedene, ganz voneinander getrennte Cancroide gebildet hatten. Über eine Patientin mit einem bilateralen Mammacarcinom und einem zusätzlichen Krebs im Bereich des Jejunums berichtete v. WINIWARTER 1878.

Zwei Jahre später referierte TILLMANN über den Krankheitsfall eines Braunkohle- und Paraffinarbeiters, der zuerst an einem für diese Berufsgruppe damals typischen Scrotalkrebs und nach einem Intervall von 1 1/4 Jahren an einem Hautcarcinom, das sich auf dem Vorderarm ausbildete, erkrankt war. Schon 1889 wiesen SCHIMMELBUSCH und SCHUCHARDT auf multiple Gesichtskrebse bei Seborrhoea senilis hin. Vorher hatte KAPOSI bereits eine Arbeit über das nach ihm benannte Xeroderma pigmentosum, das als angeborene Anlage zur multiplen carcinomatösen Entartung neige, veröffentlicht.

Als erste Autoren versuchten BILLROTH und v. WINIWARTER allgemeingültige Kriterien für die Diagnose multipler primärer Geschwülste zu formulieren, als sie 1883 über einige Fälle dieser Art sprachen. Sie nannten drei unabdingbare Voraussetzungen für die Tumormultiplizität:

- 1) Die verschiedene histologische Struktur,
- 2) die histogenetische Ableitung von verschiedenem Mutterboden,
- 3) die selbständige getrennte Metastasierung.

RIBBERT gab 1904 schon eine großzügigere Definition dieses Komplexes und forderte lediglich ein verschiedenartiges histologisches Substrat, um mehrfache Geschwülste als primär gelten zu lassen. Auch die 1913 von GOETZE aufgestellten drei Thesen lassen für

die Bestimmung dieser Tumoren etwas mehr Spielraum.

Sie lauten, wie folgt:

- 1) Die einzelnen Tumoren müssen den grobanatomischen und -mikroskopischen Aufbau der bekannten primären Krebse ihres Standortes haben.
- 2) Kein Tumor darf einem anderen subordiniert sein durch eine der bekannten Formen der Metastase (Lymph- oder Blutweg, einschließlich retrograder Metastase, Aussaat und Implantation in Lungenalveolen und serösen Höhlen).
- 3) Unterstützt wird die Diagnose durch Nachweis eines der bekannten gemeinsamen prädisponierenden dysontogenetischen oder nosologischen Momente und unter Umständen durch eigene Ektastasen.

Auf anderem Wege versucht MOERTEL in seiner umfangreichen Arbeit, die er und seine Mitarbeiter über die multiplen malignen Neoplasmen veröffentlicht haben, dem Problem einer exakten, wie auch umfassenden Definition solcher Geschwülste gerecht zu werden. Seiner Ansicht sind drei Prämissen zu erfüllen, will man von mehrfachen, voneinander unabhängigen Neubildungen sprechen:

- 1) Die unterschiedliche Histologie.
- 2) Die Tumorlokalisation muß eine ausreichende Abgrenzung der Einzeltumoren zulassen.

3) Jeder Tumor muß seine eigenen Metastasen setzen.

Durch Vergleiche der Definitionen und Forderungen der einzelnen Autoren ergibt sich folgendes Bild: Alle Autoren halten die unterschiedliche Histologie für das Hauptkriterium der primären multiplen Geschwülste. Die Tumoren können gleichzeitig oder in zeitlichem Abstand zueinander auftreten. WALTHER erwähnt dieses ausdrücklich, die anderen Autoren geben in diesem Punkte keine Einschränkungen an. Kein Tumor darf dem anderen im Sinne einer Metastase subordiniert sein (WALTHER, GOETZE). Jeder Tumor muß die Potenz besitzen, völlig unabhängig voneinander metastasieren zu können. BILLROTH und MOERTEL fordern zwar die Existenz eigener Metastasen, dies erscheint aber zu theoretisch. Auch GOETZE schwächt hierin etwas ab und zieht die getrennte Aussaat nur als unwiderlegbaren letzten Beweis für das Vorliegen selbständiger Neoplasmen heran. Während BILLROTH noch die Ableitung der einzelnen Geschwülste von verschiedenen Mutterböden für unabdingbar hält, verlangt MOERTEL lediglich eine ausreichende örtliche Trennung der Tumoren, falls sie dem gleichen Grundgewebe entstammen.

DUSCHL ist der Meinung, die Postulate BILLROTHS und GOETZES seien von zu einengendem Charakter, da diese Forderungen für die Praxis zu hoch angesetzt erschienen und deshalb nie völlig zu erfüllen seien. SPRINGORUM lehnt die Prämisse der eigenen Tochtergeschwülste mit dem Hinweis ab, daß das Auftreten einer größeren Anzahl von Doppel malignomen erst durch die Dauerheilung, d. h. durch Operation des Ersttumors vor dessen Metastasierung möglich sei.

R. F. MÜLLER stellt sogar fest, BILLROTHS Postulate hätten in dieser

Strenge nie bestanden.

Eine zeitliche Komponente bringt SCHIMMELBUSCH ins Spiel, wenn er der Ansicht ist, daß ein langer zeitlicher Abschnitt zwischen zwei malignen Geschwülsten das sicherste Zeichen gegenseitiger Unabhängigkeit sei. In der Literatur wird jedoch des öfteren auf Spätmanifestationen von Töchtergeschwülsten auch noch nach über zehn Jahren hingewiesen (PÖLÖSKEY und JOOS, BÖHME, WARREN und GATES).

Als am brauchbarsten erweist sich die Umschreibung multipler primärer Malignome durch WARREN und GATES. Ihrer Meinung ist die histologische Verifizierung jedes Tumors erforderlich. Desweiteren müsse jede Neubildung das absolute Bild der Bösartigkeit bieten und zuletzt sei die Möglichkeit zwingend auszuschließen, daß eine Tumorbildung die Metastase eines anderen Tumors sei.

B.2 Die Unterscheidung der multiplen primären Tumoren nach dem Zeitpunkt ihres Auftretens

Nach dem zeitlichen Verhältnis zueinander unterscheidet man zwei Gruppen von mehrfachen, eigenständigen Geschwülsten:

- 1) Tumoren mit synchroner bzw. simultaner Multiplizität.

Hierunter fallen alle Geschwülste, die gleichzeitig auftreten, d. h., daß sie entweder den gleichen Entstehungszeitpunkt haben oder, was den klinischen Belangen gerechter wird, zum gleichen Zeitpunkt diagnostiziert werden.

- 2) Tumoren mit metachroner bzw. sukzedaner Multiplizität.

Hierunter fallen alle Geschwülste, die nacheinander entstehen oder nacheinander diagnostiziert werden.

TIZIAN bezeichnet die Neoplasmen der 1. Gruppe auch als Doppel- oder Mehrfachtumoren, die der 2. Gruppe als Zweit-, resp. Dritttumoren, wobei er aber zur Bedingung macht, daß der Ersttumor auch in Form von Tochtergeschwülsten nicht mehr nachweisbar sein dürfe. Die zeitliche Grenze zwischen synchronen und metachronen Neubildungen ziehen KOPPENFELS und THIEDE bei einem Intervall von "ein bis zwei Jahren", andere Autoren sind dagegen strenger und nehmen die Zäsur nach Ablauf von sechs Monaten vor (FRIED, MOERTEL, CAHAN).

B.3 Die Einteilung der multiplen primären Geschwülste nach ihrer Lokalisation

Eine erste Einteilung der primären multiplen Geschwülste unternahm SCHIMMELBUSCH 1889 anhand der primären multiplen Carcinome. Es scheint billig zu sein, diese Kategorisierung auf alle malignen Geschwülste zu übertragen.

Nach SCHIMMELBUSCH sind insgesamt 3 Gruppen nach ihrer örtlichen Verteilung zu unterscheiden:

- 1) Primäre multiple Geschwülste im Bereich eines Organsystems.
- 2) Primäre multiple Geschwülste in symmetrischen Organen.
- 3) Primäre multiple Geschwülste in verschiedenen Organen und Organsystemen.

DUSCHL nennt Tumoren, die unter die erste Gruppe fallen, Tumoren mit örtlicher Multiplizität.

Tumoren der zweiten Gruppe sind Tumoren mit korrespondierender Multiplizität.

Tumoren der dritten Gruppe sind Tumoren mit getrennter Multiplizität.

MÜLLER (1902) macht den Vorschlag, daß es besser sei, man nenne Geschwülste der ersten Gruppe multiple isolierte Tumoren, wodurch

die Autonomie der Einzelgeschwülste trotz Befall eines einzigen Organes oder Organsystems verdeutlicht wird.

Mehr theoretische Bedeutung scheint der Einteilung von HARBITZ beizumessen zu sein, wenn er die nachstehende Kategorisierung vornimmt:

- A) Geschwülste der gleichen Art in ein und demselben Organ oder Organsystem
(z. B. zwei Carcinome im Magendarmtrakt)
- B) Geschwülste gleicher Art - typische wie atypische - in verschiedenen Organen oder Organsystemen
(z. B. ein Carcinom des Oesophagus und der Blase)
- C) Geschwülste verschiedener Art - typische wie atypische - in verschiedenen Organen oder Organsystemen
(z. B. ein Carcinom des Magens und ein Sarkom des Knochens)
- D I) Geschwülste verschiedener Art - typische wie atypische - in ein und demselben Organ oder Organsystem
(z. B. ein Lungencarcinom rechts und ein Lungen-sarkom links)
- D II) Das Sarkocarcinom oder das Carcinosarkom, d. h. an derselben Stelle und zur gleichen Zeit tritt ein Carcinom und ein Sarkom auf, wahrscheinlich im ätiologischen Zusammenhang.

Unter D II könnten vielleicht auch die übrigen Mischgeschwülste
eingeordnet werden.

Die HARBITZ'sche Einteilung ist wohl als der Versuch anzusehen ,
sowohl der Lokalisation der mehrfachen eigenständigen Geschwülste
als auch in gewissem Umfange ihrer Histogenese gerecht zu werden.
Beim Hinzutreten eines dritten Tumors erweist sie sich jedoch als
unbrauchbar.

Für unsere Belange erscheint die Unterteilung von SCHIMMELBUSCH
mit der Nomenklatur von DUSCHL am geeignetsten.

B.4 Die Ursachen der primären Tumormultiplizität

Der Krebs entsteht immer in der Einzahl, und wenn er in 1 bis 2 % in der Mehrzahl entsteht, so hat das meist erkennbare Gründe (K. H. BAUER).

Als Ursache für die scheinbar häufigere primäre Multiplizität von Geschwülsten, seien sie synchron oder metachron, sehen Autoren wie TATRA und KRATOCHWIL als erstes die allgemein gestiegene Lebenserwartung des Menschen an. Da sich mit höherem Lebensalter auch das Risiko vergrößert, an einem Malignom zu erkranken, steigt auch die statistische Wahrscheinlichkeit, an zwei Tumoren zur gleichen Zeit zu erkranken. Es sei in diesem Zusammenhang nur auf die typischen Alterskrebse hingewiesen. Bei den metachronen Geschwülsten tritt zu der oben genannten Ursache nach Ansicht dieser Autoren der Umstand hinzu, daß auch die Überlebenszeit nach Behandlung des ersten Tumors gestiegen ist, was in der verbesserten Diagnostik und der somit früher einsetzenden und um so radikaler wirkenden Therapie begründet liegt. Je mehr Patienten die ersten postoperativen Jahre überleben, desto häufiger muß man deshalb mit der Möglichkeit eines neuen malignen Tumors rechnen (PÖLÖSKEY und JOOS).

Kommt zu der Altersdisposition noch eine gewisse individuelle Disposition, an Geschwülsten zu erkranken, hinzu, so erscheint der Patient doppelt gefährdet. Nach HAMPERL ist sogar für einen geheilten Tumorpatienten die Wahrscheinlichkeit, erneut an einer

Geschwulst zu erkranken, sechsmal höher, als überhaupt von einem Malignom befallen zu werden. Die besondere Neigung zur Neubildung, so meint BÜHME, könnte entweder Ausdruck einer besonderen biologischen Disposition oder Ausdruck einer besonderen Intensität der verursachenden oder auslösenden Faktoren sein.

Ebenso vermuten WARREN und GATES eine noch in ihrer Natur unbekannte Prädisposition oder einen tumorfördernden Faktor als Ursache des Vielfachkrebses. Zu dieser Hypothese kommen sie zwangsläufig, da sich in ihren Statistiken weit mehr multiple Geschwülste niederschlugen, als es auf der Basis der Wahrscheinlichkeit zu erwarten gewesen wäre.

Anknüpfend an diese Überlegungen sehen KOPPENFELS und THIEDE vier große Komplexe als verantwortlich für die Entstehung der primären Tumormultiplizität an:

- 1) Istrogene Ursachen
- 2) Endogen bedingte systemische Gewebeanomalien
- 3) Familiäre Disposition
- 4) Exogene Faktoren

Der erste Punkt ist eigentlich nur für metachrone Geschwülste gültig. So wird angeführt, daß es zum Beispiel nach hochdosierter Strahlentherapie zu Hautcarcinomen im Bestrahlungsgebiet kommen kann.

Weiterhin wird ein Fall zitiert, bei dem es 18 Jahre nach Radiatio wegen eines Mammacarcinomes zu einem Chondrosarkom der Scapula kam. Beide Autoren reihen ebenso das Stewart-Treves-Syndrom, ein Lymphangiosarkom, das auf dem Boden eines chronischen Lymphoedems nach radikaler Ausräumung der Achselhöhle entsteht, in die Zahl der iatrogen bedingten Zweittumoren ein. Anzufügen wäre noch die onkogene Wirkung der Cytostatika, unter deren Einfluß es ebenso wie bei der Strahlentherapie zum gehäuften Auftreten von Leukosen, aber auch anderer Zweittumorformen kommt.

Eine endogene Carcinogenese diskutieren PÖLÖSKEY und JOOS und benennen die spezielle Prädisposition eines Organismus, an Geschwülsten zu erkranken, im Verein mit anderen Autoren (E. BAUER u. a.) mit dem Terminus der Krebskrankheit. Ausdruck dieser endogenen Disposition können systemische Gewebeanomalien wie z. B. die Polyposis coli, das Xeroderma pigmentosum, die Neurofibromatose und andere angeborene Erkrankungen sein, die wie multiple Präkanzerosen wirken und entweder polyzentrisch zur gleichen Zeit (synchrone Multiplizität) oder mit zeitlichem Abstand (metachrone Multiplizität) entarten können (BECKER, HUMPHRIES, SCHIMMELBUSCH, HUBER).

Nicht als Präkanzerosen, sondern als Krebsrisikoerkrankungen analog den risk diseases der amerikanischen Literatur bezeichnen EDER, WIEBECKE und KLEIN die fakultativ zur bösartigen Entartung neigenden Vorveränderungen und belegen ihre Ansicht mit exemplarischen Erkrankungen des Verdauungsschlauches. Diese besondere Disposition eines Organsystems beleuchten auch HACKL und KREPLER, wenn sie in diesem Rahmen über einen Patienten berichten, der im Zeitraum von

1943 bis 1970 an acht malignen Tumoren des Darmes und Harntraktes und an einem Benignom im Bereich der abführenden Harnwege erkrankt ist. Daß der Sohn eben dieses Patienten bereits im Alter von 41 Jahren wegen eines Colonicarcinoms operiert werden mußte, könnte als Hinweis auf eine familiäre Veranlagung gedeutet werden.

Wird nämlich die individuelle Disposition in die nächste Generation weitergegeben, so können wir von einer familiären Disposition sprechen. Es ist allerdings zu beachten, daß die individuelle Veranlagung nicht automatisch den Schluß auf eine familiäre Belastung zuläßt (BIELER und HEIM, GULEKE, SPRINGORUM).

Dennoch sehen gerade BIELER und HEIM in der familiären Disposition eine der Hauptursachen für die Multiplizität eigenständiger Tumoren. KARTAGENER und WYLER stimmen dieser Meinung aufgrund ihrer eigenen Beobachtungen zu. Im Consens mit diesen Autoren schuldigt SPRINGORUM eine erhebliche konstitutionelle Organminderwertigkeit an. Noch einen Schritt weiter geht v. VERSCHUER, wenn der bestimmte Erbfaktoren sogar für die Lokalisation der Tumoren verantwortlich macht.

Eine familienanamnestische Erhebung haben HÖRNECKE und BERNDT bei an Solitärtumoren leidenden Patienten durchgeführt.

Sie kommen hierbei zu dem Resultat, daß bei Frauen mit einem Mammacarcinom oder einer Mastopathie die Familienanamnese eindeutig auf Erbllichkeit dieser Erkrankungen hindeutet. Ebenso verhalte es sich bei Carcinomen des Magens, des Colon und des Rektums. Diese sippenhafte Häufung ist nach Meinung dieser Autoren sehr wahrscheinlich

das Ergebnis der Mitwirkung von genetischen Faktoren an der Krebsentstehung in den genannten Organen. Für das Bronchialcarcinom läßt sich keine familiäre Belastung nachweisen.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen BIELER und HEIM bei der Erfassung einer 34 Mitglieder zählenden Familie, deren jüngste von insgesamt vier Generationen allerdings noch nicht das sogenannte "Carcinomalter" erreicht hat.

Sie weisen nach, daß neun Personen mit Sicherheit und zwei Personen mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit an einem Carcinom im Bereich des Verdauungstraktes gelitten haben. Unter diesen elf Familienmitgliedern befinden sich zwei Schwestern, die beide an metachronen Carcinomen des Uterus und des Colon transversum erkrankt sind.

Ebenfalls über zwei Schwestern, die an Doppel malignomen des Uterus und des Dickdarmes gelitten haben, referiert SAVAGE. Sie entstammen einer 19köpfigen Sippe, aus der insgesamt neun Personen einen Krebs entwickelt haben.

Bereits 1925 hat WARTHIN den bisher größten Stammbaum einer Krebsfamilie aufgestellt, den HAUSER und Mitarbeiter ergänzt haben. In dieser Familie sind von den 305 erfaßten Mitgliedern 41 Personen an einem Carcinom erkrankt.

K. H. BAUER lehnt im Gegensatz zu allen oben genannten Autoren die Existenz einer familiären Disposition grundsätzlich ab.

Auf exogene Faktoren, die die Krebsentstehung begünstigen, macht 1775 PERCIVALL POTT aufmerksam, als er das nach einer Latenzzeit von 20 bis 30 Jahren bei Schornsteinfegern auftretende Scrotalcarcinom beschreibt. Als Ursache nennt er den auf der faltigen Scrotalhaut verbleibenden Ruß, der einen permanenten entzündlichen Reiz ausübe. Diesen Gedanken aufnehmend, erwähnen v. VOLKMANN und SCHIMMELBUSCH, daß sich aus den chronischen Kontaktekzemen der Teer- und Paraffinarbeiter und aus der auf Unsauberkeit beruhenden Seborrhoea senilis häufig multiple Hautcancroide bilden. Die Haut scheint deshalb so oft von multiplen Tumoren betroffen, da sie zum ersten die größte Flächenausdehnung aller Organe besitzt und somit zweitens die größte Expositionsfläche für Noxen bildet; zum dritten gefährden die hier lokalisierten Geschwülste mit wenigen Ausnahmen das Leben des Patienten in so geringer Weise, daß bei Weiterbestehen des schädlichen Faktors genügend Zeit zur Ausbildung eines erneuten Neoplasmas verbleibt (DUSCHL).

Als weitere Beispiele für die durch exogene Faktoren ausgelösten Tumoren sind die multizentrischen Chromatkrebse der Lunge, der Schneeberger Lungenkrebs sowie die Arsenkrebse an Haut und inneren Organen zu benennen (BRAUN, ROTH). Über zwei Patienten mit metachronen Bronchialcarcinomen, die sich jeweils mit zehnjährigem Intervall kontralateral entwickeln, referieren VIERECK und KERN. In beiden Fällen handelte es sich um uneinsichtige Personen, die nach operativer Entfernung des Ersttumors unvermindert weiter rauchten, so daß die tumorfördernde Noxe weiterhin einwirken konnte.

Hinzu kommt der Umstand, daß die Restlungge durch die jetzt intensivere Belüftung einer stärkeren Exposition unterlag.

Die Entstehung multipler autochtoner Leberzellcarcinome auf dem Boden einer toxisch bedingten Cirrhose führen KOPPENFELS und THIEDE als exemplarisch für die Einwirkung exogener Faktoren an. SCHLEIFER und Mitarbeiter diskutieren anhand der Beobachtung eines Doppelcarcinoms der abführenden Gallenwege chemische Noxen, die aus einem Leberschaden und dem deshalb gestörten Cholesterin-Metabolismus herrühren. Die chemische Verwandtschaft der Cholesterinkörper mit den kanzerogenen Stoffen Methylcholanthren und Benzpyren wird hierbei in Betracht gezogen.

ECK und Mitarbeiter vertreten die Ansicht, daß die primäre Multiplizität von Tumoren deshalb keine Seltenheit darstelle, da allerorts von außen wirkende Schädlichkeiten Voraussetzungen für die Entwicklung maligner Geschwülste böten.

Abschließend und nur am Rande sei die Beobachtung von FADHLI und DOMINGUES erwähnt, daß Personen, die Träger der Blutgruppe A seien, signifikant häufiger an einem multiplen Carcinom erkrankten als andere Menschen.

TSUKADA jedoch weist die Bevorzugung einer bestimmten Blutgruppe zurück.

B.5 Die Altersdisposition und Geschlechtsverteilung

Die Wahrscheinlichkeit des Doppelkrebses (synchroner Befall durch mehrere Tumoren) erhöht sich mit zunehmendem Lebensalter und steigt sogar mit dem Quadrat der Krebshäufigkeit an.

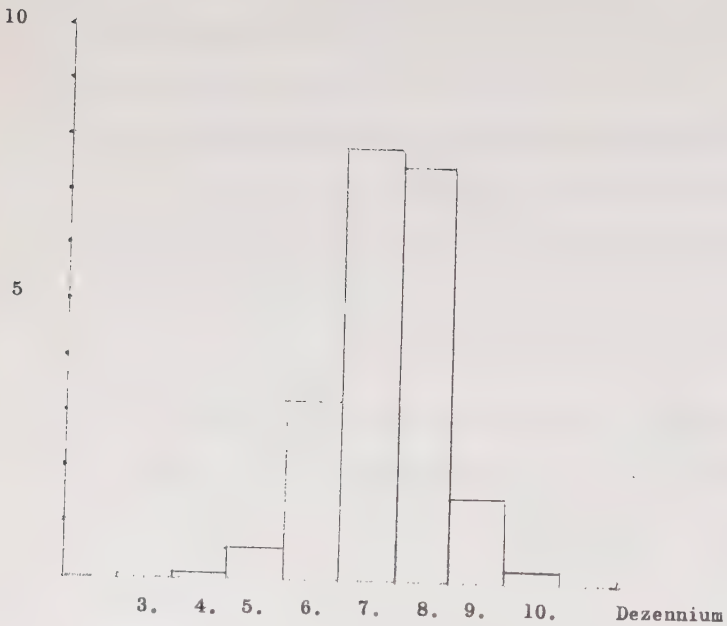
Zu diesem Ergebnis kommt R. F. MÜLLER, indem er anhand von Sektionsfällen mit per definitionem simultanen Carcinomen, die eine mittlere Erkrankungsdauer von eineinhalb Jahren aufweisen, rechnerisch die Wahrscheinlichkeit ermittelt und mit dem tatsächlichen Auftreten dieser Tumoren vergleicht.

Im folgenden Schema Nr. 1 ist die nach Dezennien gestaffelte Häufigkeit aufgetragen. Für synchrone Geschwülste liegt der hier- nach zu erwartende Gipfel im siebten Lebensjahrzehnt.

Zu ähnlichen Ergebnissen kommt TIZIAN für metachrone Tumoren aufgrund von 24.536 Leichenöffnungen. Während das durchschnittliche Alter des Patienten bei Erkennung des Ersttumors 59 Jahre beträgt - allerdings mit erheblicher Streuung nach oben und unten - liegt das Durchschnittsalter bei Diagnose des zweiten Neoplasmas mit wesentlich geringerer Streuungsbreite um das 66. Lebensjahr.

KERN und Mitarbeiter ermitteln in ihren Untersuchungen ein durchschnittliches Lebensalter für die Erstgeschwulst bei Frauen von 59 Jahren und bei Männern von 53 Jahren. Die zweite Geschwulst soll dann bei weiblichen Personen in einem gemittelten Alter von 60 Jahren und bei männlichen Patienten mit 63 Jahren auftreten. Das Maximum aller multiplen Tumoren sei aber im siebten Dezennium angesiedelt.

Anzahl der Pat.-
einheiten



Schema-Nr. 1 (nach R. F. MÜLLER)

Aufgrund der Wahrscheinlichkeit zu erwartende Anzahl
von synchronen Doppelcarcinomen aufgeschlüsselt nach
dem Lebensalter.

Auf ein durchschnittliches Erkrankungsalter von 60 Jahren weisen auch v. KARGER, WARREN und DALLE VACCHE hin.

Unter Einschluß auch der benignen Geschwülste soll das Maximum der von mehrfachen, eigenständigen Tumoren befallenen Personen im achten Dezennium stehen (HOLMQVIST und NELSON).

Dagegen sind WARREN und GATES der Überzeugung, daß die Vielfachkrebse annähernd im selben Alter auftreten wie die einfachen Malignome.

Hinsichtlich der Geschlechtsverteilung stellt sich in TIZIANS Erhebungen heraus, daß bei Erkrankungen an metachronen Carcinomen die Frauen mit 61 Prozent überrepräsentiert sind. Ebenfalls ein Überwiegen des weiblichen Geschlechts konstatieren KERN und Mitarbeiter in etwa Dreiviertel ihres Patientengutes. HOLMQVIST und NELSON können ähnliche Resultate vorweisen, ebenso EGLI, BECKER, v. KARGER, DESAIVE, PENNEL u. a. Dagegen sprechen ZIEGLER, K. H. BAUER, ENGEL und PICKREN sich in ihren Arbeiten aus.

Ihrer Meinung liege ein deutliches Überwiegen des männlichen Geschlechtes vor. HAMPERL und BÖHME vertreten wiederum die Ansicht, es liege überhaupt keine Geschlechtsbevorzugung vor.

Das durchschnittliche Intervall zwischen zwei metachronen Geschwülsten beträgt nach Beobachtungen von MOERTEL bei Männern 6,4 und bei Frauen 7,7 Jahre, KUEHN u. a. ermitteln einen Wert von 4,5 Jahren und TONDREAU gibt einen durchschnittlichen zeitlichen Abstand, der 4,1 Jahre beträgt, an.

Die meisten Patienten scheinen nach übereinstimmenden Angaben in der Literatur innerhalb der ersten fünf Jahre nach Behandlung des Ersttumors erneut zu erkranken (BECKER, KOPPENFELS und THIEDE, ROLL et alii).

Aber es gibt auch Angaben, die von einem späteren Wiedererkrankungsalter sprechen (GRAHAM und BURSTEIN).

B.6 Die Häufigkeit, die Lokalisation und die Kombination
multipler Geschwülste

Bei der Errechnung der Häufigkeit von multiplen primären Tumoren, so meint KOFLER, habe es infolge verschiedener Auffassungen große Abweichungen gegeben.

So ist bei Einsicht in die Literatur in der Regel nicht genau zu ersehen, ob alle malignen Tumorformen mit einbezogen worden sind oder nur eine bestimmte Gruppe herausgenommen worden ist. Desweiteren fehlen oft Angaben, ob es sich um simultane, sukzedane oder um beide Geschwulstgruppen handelt.

Durch das jeweilige klinische Fachgebiet geprägte Zusammenstellungen treffen mit Sektionsstatistiken zusammen, oder aber es handelt sich um Zahlenangaben über ein besonders tumoranfälliges Organ - wie zum Beispiel das weibliche Genitale oder das Colon -, die bei isolierter Betrachtung stark in ihrer Aussage verändert sind.

In manchen Arbeiten werden die systematisierten Malignome wie Leukosen und Erkrankungen des Lymphapparates nicht mitgewertet.

Um einen Überblick auf die stark differierenden Ergebnisse zu geben, sei auf die folgende Tabelle Nr. 1 hingewiesen.

Autor	Mehrfachstumoren unter allen Tumorfällen in %
BARLETT	0,2
RIEHELMAHN	0,28
v. HANSEMAN	0,5
KOPPENFELS und THIEDE	0,75
v. KARGER	1,0
ZIEGLER	0,9
BAUER	0,5
DRESCHER	1,6
MÜLLER	1,7
KIRSCHBAUM und SHIVELY	1,77
GORIAINOWA und SCHABAD	1,9
DESAIVE	2,5
SCHREINER und WEHR	2,7
BUGHER	2,8
HURT und BRODERS	3,3
WARREN und GATES	3,7
THOMA	4,2
STARKER u. a.	4,5
PELLER	4,6
BURKE	7,8

Tabelle Nr. 1

Die multiplen primären Geschwülste im prozentualen Verhältnis
zu allen jeweils registrierten Tumorfällen.

Man sollte erwarten, daß die Verteilung der Lokalisationen der multiplen primären Geschwülste in ihrer Häufigkeit in etwa der der solitären Tumoren entspricht.

Tatsächlich weisen MÜLLER und Mitarbeiter und JUNGHANS für das männliche Geschlecht nach, daß die häufigsten Solitärkarzinome, die der Bronchien und des Magendarmtraktes, sich auch am häufigsten mit Tumoren anderer Lokalisationen kombinieren. Ebenso sind bei den Frauen die geschlechtsspezifischen Carcinome mit Tumoren der übrigen Lokalisation kombiniert.

MALJATZKAJA kommt bei Übersicht über die Literatur zum Resultat, daß die häufigen Geschwülste auch in den Geschwulstkombinationen häufig zu finden seien. Ebenfalls nach Auswertung der Literatur stellen KERN und Mitarbeiter fest, daß am häufigsten der Verdauungstrakt von der primären Multiplizität mitbetroffen sei, dann folgten das weibliche Genitale und die Lunge. Von den bilateralen Tumoren sei der Mammatumor der häufigste. Die hohe Beteiligung der Mamma an der Multiplizität, die zwischen 5 und 18 Prozent angegeben wird, sei durch die guten Heilungschancen dieser Lokalisation erklärbar, vor allem, wenn es sich um die Erstlokalisation handele. DUSCHL pflichtet dem bei mit der Begründung, daß die Mamma stärker als andere Organe zum Carcinom neige, aber sehr selten der Sitz einer Metastase sei.

Für männliche Personen, so führen HACKL und KREPLER an, gelte hingegen, daß die Wahrscheinlichkeit einer Kombination mit einem Prostatacarcinom überdurchschnittlich hoch sei, da man bei Obduktion siebenzig bis achtzig Jahre alter Männer zum Beispiel in 17 bis 26 Prozent

der Fälle solch einen Tumor finde (HALPERT und SHEEHAN).

THOMA gibt sogar die Rate dieses klinisch meist latenten Neoplasmas mit 29 Prozent an.

Daß unter den Kombinationen von zwei bösartigen Tumoren diejenigen am häufigsten vertreten seien, die auch am leichtesten Töchtergeschwülste bildeten, konstatieren GOVIAINOWA und SCHABAD. MURRAY ist hingegen der Ansicht, daß die häufigste Kombination zwischen den Malignomen bestehe, deren einer Partner ein häufig auftretender Tumor sei, deren anderer Partner aber zu den selteneren Geschwülsten gehöre.

Eine Zusammenstellung der von ihnen vorgefundenen Häufigkeit von Organlokalisationen geben KOPPENFELS und THIEDE.

Prozentual treten in 2.182 gesammelten Krankheitsfällen mit zweifachen primären Malignomen folgende befallenen Organe in Erscheinung:

Haut	39,4 %
Lippe	11,8 %
weibliches Genitale	12,2 %
Mamma	9,8 %
Colon	5,2 %
Magen	3,9 %
Prostata	2,6 %
Rektum	2,3 %
Bronchien	1,6 %

Auffallend hoch erscheint hier der Anteil der labilen bösartigen Geschwülste. Tumoren des Bronchialsystems sind dagegen ganz im Gegensatz zu den Angaben von JUNGHANNS, MÜLLER et alii in geringem Umfang repräsentiert.

Über die Kombinationen der verschiedenen histologischen Tumorgruppen finden sich in der Literatur nur wenige Angaben.

Daß 90 Prozent aller Doppelmalignome Doppelcarcinome seien und die restlichen Tumorkombinationen als Raritäten zu gelten hätten, diese Ansicht vertritt K. H. BAUER.

THOMA gibt an, daß die Kombination von zwei Carcinomen in 70 Prozent stattfindet, in 12 Prozent liege ein Carcinom und ein Lymphom vor, ein Sarkom und ein Carcinom träten in 8 Prozent der Tumormultiplizität zusammen auf, die gleiche Rate nähme auch die Kombination zwischen Hämoblastose und Carcinom ein und schließlich sei in 2 Prozent aller Fälle ein Plasmozytom der Partner eines Carcinoms. Über Zusammentreffen von Krebsen und Tumoren des blutbildenden Systems liegen umfangreiche Arbeiten von MOERTEL, SCHOTT und WALTHER vor.

C.1 Eigene Ergebnisse

Im Zeitraum von 1958 bis 1968 wurden in der Chirurgischen Klinik der Universität Düsseldorf insgesamt 4.140 Fälle maligner Solitärtumoren und 35 Fälle mit mehreren primären bösartigen Geschwülsten behandelt. Die Gesamtzahl aller in diesem Zeitraum registrierten Tumorpatienten betrug somit 4.175 Personen.

Zu den malignen Tumoren wurden auch systemhafte bösartige Erkrankungen des Lymphapparates, des Knochenmarks und des Blutes gezählt.

Handelte es sich um metachrone multiple primäre Neoplasmen, so wurde der Patient als an mehrfachen Geschwülsten erkrankt geführt, sobald mindestens die Diagnose eines Malignoms in den oben bezeichneten Elfjahres-Zeitraum fiel.

Der Anteil an mehrfachen primären Tumoren Erkrankter beträgt 0,84 Prozent des von Malignomen befallenen Patientenkollektivs zwischen 1958 und 1968. Unter den registrierten Mehrfachgeschwülsten befinden sich 33 zweifache und 2 dreifache primäre Malignome; auf die Gesamtzahl bezogen, heißt das, daß 0,05 Prozent aller Patienten Träger einer echten Dreifachgeschwulst sind bzw. dreimal nacheinander von einem Primärtumor befallen worden sind.

Der größte Teil dieser Tumoren wurde histologisch gesichert, der restliche Anteil war vom klinischen Bild und Verlauf eindeutig als bösartig einzuordnen.

C.2 Die Lokalisation der solitären Malignome

Bei Aufschlüsselung der einzelnen Solitär malignome nach ihrer Lokalisation ergibt sich das in der nachstehenden Tabelle Nr. 2 aufgeführte Bild. Gleichzeitig ist die Anzahl der histologisch gesicherten bösartigen Geschwülste aufgetragen.

Fast in einem Drittel aller Fälle handelt es sich um ein Neoplasma des Bronchialbaumes. Dann folgen die bösartigen Geschwülste der Mammæ und des Magens mit jeweils annähernd einem Fünftel sämtlicher Solitär tumoren. Genau ein Sechstel aller aufgeführten Tumorlokalisationen geht zu Lasten des Colon und des Rektums.

Histologisch gesichert von insgesamt 4.140 sind 2.842 Malignome, das entspricht 68,6 Prozent.

Von den mikroskopisch untersuchten Tumoren bieten 2.727 Geschwülste das histologische Bild eines Carcinoms, d. h. 95,8 Prozent, in 79 Fällen (2,8 Prozent) liegt ein Sarkom vor, und der Rest der geweblich untersuchten bösartigen Geschwülste verteilt sich auf Misch- und Embryonaltumoren und auf maligne Systemerkrankungen.

Organ	Tu.-Zahl	%	histol. gesich.
Bronchien	1.228	29,7	873
Mamma	765	18,4	590
Magen	741	17,9	424
Colon und Rektum	670	16,2	479
Oesophagus	245	5,9	125
Pankreas	96	2,3	44
Gallenblase	76	1,8	44
Schilddrüse	52	1,3	39
Knochen	43	1,0	43
Gallengänge	37	0,9	24
Niere	37	0,9	31
Haut	37	0,9	34
Mediastinum	31	0,7	31
Uterus	26	0,6	18
Ovar	23	0,6	16
Leber	14	0,3	14
Prostata	6	0,1	1
Penis	6	0,1	5
Hoden	5	0,1	5
Milz	1	0,02	1
Vulva	1	0,02	1
Gesamtzahl	4.140	100,0	2.842

Tabelle Nr. 2

Lokalisation der Solitärtumoren

C.3 Die multiplen primären Tumoren

Im oben genannten Elfjahres-Zeitraum wurden in der Chirurgischen Klinik der Universität Düsseldorf insgesamt 35 mehrfache bösartige primäre Geschwülste registriert. Wie bereits erwähnt, wurden auch die Fälle metachroner Malignome mit einbezogen, die die Bedingung erfüllten, daß mindestens eine Geschwulst im Registrierungszeitraum lag. In 4 Erkrankungsfällen wurde eine bösartige Systemerkrankung - 3 Hämoblastosen und 1 Lymphogranulomatose - als zweiter Tumor benannt, in einem Fall des synchronen Auftretens zweier Geschwülste wurde ein Basaliom, das nur als semimaligne gilt, als Zweittumor geführt. Ansonsten lagen ausnahmslos isolierte Organe befallende eindeutig maligne Geschwülste vor.

Bei 22 Patienten wurde ein metachroner zweiter Tumor diagnostiziert, 11 Patienten litten an einer synchronen Zweitgeschwulst, eine Frau war an drei simultanen Malignomen und ein Mann dreimal nacheinander im Laufe seines Lebens an einem bösartigen Tumor erkrankt. In sechs Casus lag dabei ein Befall symmetrischer Organe vor (Tabelle Nr. 3).

Als synchrone Tumoren wurden sowohl die gleichzeitig diagnostizierten Malignome als auch diejenigen Malignome, die im selben Kalenderjahr auffällig wurden, gewertet.

Als Alter ist in der tabellarischen Übersicht das Lebensjahr aufgeführt, in dem der zeitlich zuletzt folgende Tumor erkannt wurde.

Nr.	Alter	Geschl.	1. Tumor	2. Tumor	3. Tumor	synchr./ metachr.
1	34	männl.	Osteosarkom	Basaliom		synchr.
2	70	weibl.	Mamma-Ca. li. 1959	Antrum-Ca. 1960		metachr.
3	63	weibl.	Mamma-Ca. li. 1956	Mamma-Ca. re. 1960 (Gallert-Ca.)		metachr.
4	64	weibl.	Colon-Ca. 1957 (Adeno-Ca.)	Pseudomucincystom mit carc. Entartung 1960		metachr.
5	58	weibl.	Mamma-Ca. 1956	Oesophagus-Ca. 1961 (Adeno-Ca.)		metachr.
6	51	weibl.	Mamma-Ca. li. 1960 (solid-scirrh.)	Mamma-Ca. re. 1961 (scirrhus)		metachr.
7	78	männl.	Rektum-Ca. 1960	Oesophagus-Ca. 1963		metachr.
8	53	männl.	Magen-Ca.	Rektum-Ca.		synchr.

Nr.	Alter	Geschl.	1. Tumor	2. Tumor	3. Tumor	synchr./ metachr.
9	58	weibl.	Zungen-Ca. (verh. Platten- epithel-Ca.)	Rektum-Ca.		synchr.
10	51	weibl.	Uterus-Ca. 1959	Bronchial-Ca. 1963 (n. verh. Plattenep.-Ca.)		metachr.
11	72	männl.	Oesophagus-Ca. (n. verh. Plattenep.-Ca.)	Lymphogranulomatose		synchr.
12	66	weibl.	Magen-Ca.	Ulcus-Ca. der Haut	Mamma-Ca.	synchr.
13	71	weibl.	Magen-Ca. (Ca. granu- lomatousum)	Rektum-Ca. (Adeno-Ca.)		synchr.
14	53	weibl.	Rektum-Ca. 1962 (Adeno-Ca.)	Ovarial-Ca. 1963 (papill. undiff. Ca.)		metachr.
15	61	männl.	Bronchial-Ca.	periostales Sarkom		synchr.
16	65	männl.	Bronchial-Ca.	Leukämie		synchr.

Nr.	Alter	Geschl.	1. Tumor	2. Tumor	3. Tumor	synchr./ metachr.
17	51	weibl.	Mamma-Ca. 1963 (Commedo-Ca.)	Leukämie 1965 (chron. lymph.)		metachr.
18	60	weibl.	Mamma-Ca. 1952	Bronchial-Ca. 1965 (kleinzell. Ca.)		metachr.
19	49	männl.	Pankreas- kopf-Ca.	Magen-Ca.		synchr.
20	48	weibl.	Colon-Ca. (Adeno-Ca. des Colon transv.)	Teratom des Ovars		synchr.
21	68	weibl.	Rektum-Ca. 1961 (Adeno-Ca.)	Retothelsarkom der Schilddrüse 1966		metachr.
22	61	weibl.	Mamma-Ca. li. 1963 (solides Ca.)	Mamma-Ca. re. 1966 (Adeno-Ca.)		metachr.
23	60	weibl.	Hämangiogeno- theliom der Schilddr. 1963	Mamma-Ca. re. 1966 (solides Ca.)		metachr.
24	80	weibl.	Hypernephrom 1958	Bronchial-Ca. 1966 (n. verh. Plattenep.-Ca.)		metachr.

Nr.	Alter	Geschl.	1. Tumor	2. Tumor	3. Tumor	synchr./ metachr.
25	41	männl.	Hoden-Sarkom 1957 (Semicastratio)	Melanoblastom 1966 (Oberarm)		metachr.
26	62	weibl.	Colon-Ca. 1961	Retothelsarkom der Schilddr. 1966		metachr.
27	61	männl.	Retothelsarkom des Colon asc.	Leukämie (lymphatisch)		synchr.
28	36	weibl.	Colon-Ca. (Adeno-Ca. des Colon transv.)	Portio-Ca. (Adeno-Ca.)		synchr.
29	75	weibl.	Mamma-Ca. 1947	Rektum-Ca. 1967 (Adeno-Ca.)		metachr.
30	62	weibl.	Mamma-Ca. li. 1947 (solides Ca.)	Mamma-Ca. re. 1967 (solid- scirr. Ca.)		metachr.
31	54	weibl.	Mamma-Ca. li. 1965 (solides Ca.)	Mamma-Ca. re. 1967 (solid- drüsiges Ca.)		metachr.
32	39	weibl.	Mamma-Ca. re. 1966 (solides Ca.)	Carc. in situ der Portio 1967		metachr.

Nr.	Alter	Geschl.	1. Tumor	2. Tumor	3. Tumor	synchr./ metachr.
33	58	weibl.	Magen-Ca. 1954 (Adeno-Ca.)	Sigma-Ca. 1967 (Adeno-Ca.)		metachr.
34	63	weibl.	Mamma-Ca. li. 1947	Mamma-Ca. re. 1967 (solides Ca.)		metachr.
35	66	männl.	Kehlkopf-Ca. 1964 (verh. Plattenep.-Ca.)	Seminom li. 1965	Schilddr.-Ca. 1973 (papill. Ca.)	metachr.

Tabelle Nr. 3

C.4 Geschlechts- und Altersverteilung

In unserem Patientengut, das 35 Personen umfaßt, die an multiplen primären Geschwülsten erkrankt sind, stellen die Frauen mit 25 Fällen das Hauptkontingent. Nur 10 Männer sind Träger von mehrfachen Malignomen.

Unter den Frauen sind 5 Personen an simultanen, aber 20 Patientinnen an sukzedanen Neoplasmen erkrankt. Im Gegensatz dazu leiden 7 Männer an synchronen Tumoren, während sich bei nur drei von ihnen metachrone Malignome entwickelt haben.

Tabelle Nr. 4 und die nachfolgende Grafik (Schema Nr. 2) geben Aufschluß über das Erkrankungsalter der Patienten.

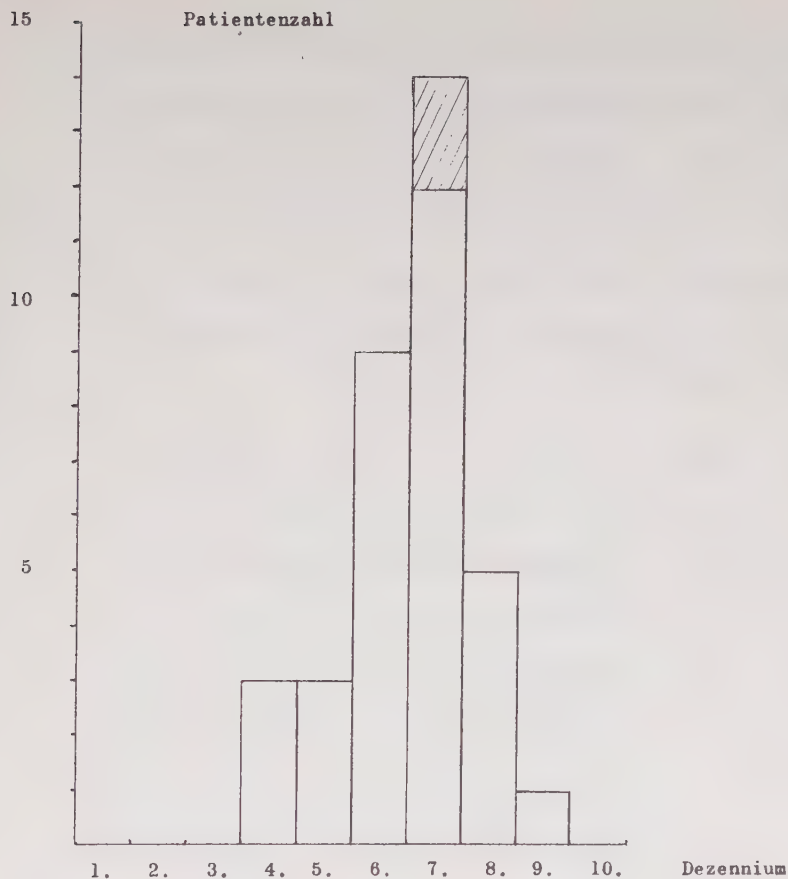
Bei den metachronen Tumoren wird wiederum das Alter bei Diagnose der letzten Geschwulst dazu herangezogen. Es zeigt sich ein deutliches Herausragen des 7. Dezenniums als Erkrankungsalter mit genau $2/5$ der gesamten Patientenzahl.

Hierin sind ebenfalls die beiden Casus mit dem dreifachen Tumorleiden beinhaltet. Während die Anzahl der Patienten im 4. und 5. Dezennium noch gleich groß ist, um im 6. Lebensjahrzehnt rasch anzusteigen, kommt es nach dem Gipfelpunkt zu einem steilen, aber harmonischen Abfall im 8. und 9. Dezennium.

Dezennium	Patientenzahl	Prozent
1.	-	(-)
2.	-	(-)
3.	-	(-)
4.	3	(8,6)
5.	3	(8,6)
6.	9	(25,7)
7.	14	(40,0)
8.	5	(14,3)
9.	1	(2,9)
10.	-	(-)
Gesamtzahl:	35	100,0

Tabelle Nr. 4

Anzahl der Patienten mit primären multiplen
Tumoren nach Dezennien geordnet.



Schema Nr. 2

Anzahl der Patienten mit multiplen primären Tumoren
aufgeschlüsselt nach dem Alter zur Zeit des Auftretens
des zuletzt diagnostizierten Tumors.
(Dreifach-Tumoren schraffiert)

Das Durchschnittsalter der Patienten mit synchronen multiplen Tumoren liegt bei 56,2 Jahren zum Zeitpunkt ihrer Erkrankung (Tabelle Nr. 5). Das gemittelte Lebensalter der Personen mit zweifachen metachronen Geschwülsten liegt zur Zeit der Diagnose des ersten Malignoms bei 53,5 Jahren und bei 60,1 Jahren, als der zweite Tumor entdeckt wird (Tabelle Nr. 6). Der Fall des Patienten mit den drei metachronen Neoplasmen wird hierbei ausgeklammert.

Betrachtet man bei den zweifachen sukzedanen Malignomen die zeitlichen Intervalle ihres Auftretens, so ergibt sich das in Tabelle Nr. 6 aufgeführte Bild. Das durchschnittliche Intervall beträgt 6,6 Jahre, bis es zu der Diagnose eines zweiten Tumors kommt. In 15 von 22 Fällen entwickelt sich eine erneute bösartige Geschwulst innerhalb der ersten 5 Jahre. Ein Patient (Nr. 25) erkrankt im darauffolgenden Fünfjahres-Zeitraum erneut, und zwar an einem Melanoblastom des Oberarmes, nachdem bereits 9 Jahre vorher eine Semicastratio wegen eines Hodensarkoms erfolgt ist. 8 Jahre nach Entfernung eines Hypernephroms kommt eine 80jährige Frau (Pat.-Nr. 24) wegen eines Bronchial-Carcinoms zur stationären Aufnahme. Nach jeweils 13 Jahren wird bei zwei Patientinnen das Zweitmalignom erkannt (Pat.-Nr. 18, 33).

Pat.-Nr.	Alter
1	34
8	53
9	58
11	72
12	66
13	71
15	61
16	65
19	49
20	48
27	61
28	36
Durchschnitt	56,2

Tabelle Nr. 5

Die synchronen Tumoren aufgeschlüsselt nach
dem Erkrankungsalter.

Pat.-Nr.	Alter bei 1. Tumor	Alter bei 2. Tumor	Intervall (Jahre)
2	69	70	1
3	59	63	4
4	61	64	3
5	53	58	5
6	50	51	1
7	75	78	3
10	47	51	4
14	52	53	1
17	49	51	2
18	47	60	13
21	63	68	5
22	58	61	3
23	57	60	3
24	72	80	8
25	32	41	9
26	57	62	5
29	55	75	20
30	42	62	20
31	52	54	2
32	38	39	1
33	45	58	13
34	43	63	20
Durchschnitt:	53,5	60,1	6,6

Tabelle Nr. 6

Die metachronen zweifachen Tumoren aufgeschlüsselt
nach Erkrankungsalter und Intervall.

Und erst im 20. Jahr nach Beseitigung des Erstumors tritt bei drei Frauen eine bösartige Gewebsneubildung auf (Pat.-Nr. 29, 30, 34) (Tabelle Nr. 7).

Setzt man die zeitlichen Intervalle mit dem Lebensalter der Patienten zur Zeit der Erstumordiagnose in Beziehung, so ist mit steigendem Intervall eine Herabsetzung des Ersterkrankungsalters zu konstatieren, wenn man das durchschnittliche Alter in den Fünfjahresgruppen heranzieht. Bei Analysierung der einzelnen Altersdaten kommt man jedoch zu der Feststellung, daß mit Ausnahme des Patienten (Nr. 25), der mit 32 Jahren an einem Hodensarkom erkrankt ist, sich das Lebensalter der Personen, die zwischen dem 6. und 20. Jahr an einer zweiten Geschwulst erkrankt sind, durchaus noch in der Schwankungsbreite der Patienten, die in den ersten 5 Jahren wieder ein Neoplasma entwickelt haben, bewegt (Tabelle Nr. 8).

Intervall	Anzahl der Patienten
1 Jahr	4
2 Jahre	2
3 Jahre	4
4 Jahre	2
5 Jahre	3
1 - 5 Jahre	15
6 - 10 Jahre	2
11 - 15 Jahre	2
16 - 20 Jahre	3

Tabelle Nr. 7

Die metachronen zweifachen Tumoren:

Verteilung der zeitlichen Intervalle nach Fünfjahres-
zeiträumen.

Intervall	1 - 5 J.	6 - 10 J.	11 - 15 J.	16 - 20 J.
	69	32	47	55
	59	72	45	42
	61			43
	53			
Lebensalter	50			
bei Diagnose	75			
des 1. Tumors	47			
	52			
	49			
	63			
	58			
	57			
	57			
	52			
	38			
Durchschnitt:	56	52	46	46,7

Tabelle Nr. 8

Die metachronen zweifachen Tumoren aufgeschlüsselt nach
Fünfjahresintervallen und Alter der Patienten bei Diagnose
des 1. Tumors.

C.5 Die Histogenese, Lokalisation und Kombination
der multiplen Geschwülste

Bei unserem Patientengut von 35 Personen werden insgesamt 72 bösartige Einzelgeschwülste beschrieben.

Von ihrem histologischen Aufbau her läßt sich die folgende Unterteilung vornehmen (Tabelle Nr. 9).

Histologische Klassifikation	Anzahl	%
Carcinom	58	(80,5)
Sarkom	7	(9,7)
Systemmalignome	4	(5,6)
übrige Tumoren	3	(4,2)
Gesamtzahl:	72	(100,0)

Tabelle Nr. 9

Die Tumorarten und ihre Verteilung

Während es sich im Falle der Patienten, die an drei bösartigen Neoplasmen erkrankt sind, immer um Tumoren epithelialer Herkunft handelt, kommt es bei den Personen mit zwei Geschwülsten zu den unten aufgeführten Kombinationen (Tabelle Nr. 10).

Tumorkombination	Anzahl	%
Carcinom mit Carcinom	22	(86,7)
Carcinom mit Sarkom	4	(12,1)
Carcinom mit Systemmalign.	3	(9,1)
Carcinom mit übrigen Tumoren	1	(3,0)
Sarkom mit Systemmalignom	1	(3,0)
Sarkom mit übrigen Tumoren	2	(6,1)
Gesamtzahl:	33	(100,0)

Tabelle Nr. 10

Die Kombinationen der verschiedenen histologischen Tumorarten bei Patienten mit zwei Tumoren.

Über die Lokalisation der multiplen primären Tumoren unseres Patientengutes geben Tabelle Nr. 11 und 12 Auskunft.

Bei fast einem Drittel aller malignen Geschwülste handelt es sich um ein Mammacarcinom. Bei dieser Tumorlokalisation ist nur einmal eine synchrone Verlaufsform mit einem anderen Malignom beschrieben (Pat.-Nr. 12), in den übrigen 19 Fällen tritt das Malignom der Mamma dagegen in der metachronen Form auf, 12mal davon als Ersttumor (Pat.-Nr. 2, 3, 5, 6, 17, 18, 22, 29, 30, 31, 32, 34), 7mal als zweiter Tumor (Pat.-Nr. 3, 6, 22, 23, 30, 31, 34). In allen genannten Fällen liegt ein Carcinom der weiblichen Brustdrüse vor.

Das synchrone Mammacarcinom wird als eines von drei bösartigen Neoplasmen bei einer 66jährigen Patienten neben einem Magencarcinom und einem Hautcarcinom geführt (Pat.-Nr. 12). Unter den Patientinnen, die von der sukzedanen Form des Mammacarcinoms betroffen sind, befinden sich 6 Frauen, bei denen nacheinander beide Brustdrüsen von einer Geschwulst befallen werden (Pat.-Nr. 3, 6, 22, 30, 31, 34). In zwei Casus mit einem Malignom der Mamma als Erstgeschwulst vergehen 20 Jahre, bis es bei der einen Patientin zur Erkennung eines Carcinoms der gegenüberliegenden Seite kommt und bei der anderen Frau ein Adenocarcinom des Rektums diagnostiziert wird (Pat.-Nr. 29, 30).

Die Malignome des Colons und des Rektums nehmen gut ein Fünftel aller multiplen primären Geschwülste unseres Patientengutes ein.

Sie erscheinen in annähernd gleicher Zahl als simultan und sukzedan auftretende Tumoren, in der zuletzt genannten Variante stellen sie jedoch überwiegend die Ersttumoren dar.

Auffallend ist die häufige Kombination der Colon- bzw. Rektum-malignome mit den Tumoren des weiblichen Genitales, von der bei unseren Patientinnen insgesamt 4 Casus zu nennen sind.

Ein Adenocarcinom des Colon transversum wird zur gleichen Zeit mit einem Teratom des Ovars bei einer 48jährigen Frau auffällig (Pat.-Nr. 20), während ein histologisch gleichartiger Tumor in identischer Lokalisation synchron mit einem Adeno-Carcinom der Portio bei einer Patientin, die erst im Alter von nur 36 Jahren ist, einhergeht (Pat.-Nr. 28). Metachron hingegen verlaufen ein Adenocarcinom des Dickdarmes, das nach einem Intervall von 3 Jahren von einem Pseudomucincystom mit carcinomatöser Entartung gefolgt ist (Pat.-Nr. 4), und ein Adeno-Carcinom des Rektums, dessen Trägerin ein Jahr später ein papilläres undifferenziertes Ovarialcarcinom entwickelt (Pat.-Nr. 14).

Die bösartigen Geschwülste des männlichen und weiblichen Genitale, von denen wir 8 Fälle registrierten, treten nur zweimal synchron, nämlich in den beiden soeben beschriebenen Kombinationen mit Darmneoplasmen auf. Metachron jedoch zeigen sie sich zweimal als erster Tumor und viermal in Form der zweiten Geschwulst.

Ein Patient erkrankt an einem Hodensarkom, das durch Semicastratio erfolgreich behandelt werden kann, um nach Ablauf von 9 Jahren im Alter von 41 Jahren einem malignen Melanom zum Opfer zu fallen (Pat.-Nr. 25).

Im anderen Fall wird bei einer 47jährigen Frau eine Hysterektomie durchgeführt, da sie an einem Corpuscarcinom leidet. 4 Jahre danach kommt es dann zur Diagnose eines nicht verhornenden Plattenepithelcarcinoms mit Sitz im Bronchialsystem (Pat.-Nr. 10). Zwei der vier Fälle, in denen das genitale Neoplasma als Zweittumor vorliegt, sind bereits oben als Partner von Colon- und Rektumcarcinomen beschrieben. Nur bei einer einzigen Patientin können wir eine Kombination zwischen einem Brustdrüsentumor und einer bösartigen Geschwulst der Genitalorgane verzeichnen, und zwar bei einer Frau, bei der nach Diagnose eines Mammacarcinomes ein Carcinoma in situ der Portio im Alter von 39 Jahren festgestellt wird (Pat.-Nr. 32).

Ein Mann erkrankt dreimal nacheinander an malignen Primärtumoren, darunter an einem Seminom (Pat.-Nr. 35).

Malignome im Bereich des Magens, die mit etwa 1/10 in unserem Patientengut registriert sind, treten hier doppelt so oft als simultane Tumoren wie in der metachronen Variante auf. Die zwei nicht simultanen Neoplasmen des Magens unterteilen sich in einen Ersttumor und in einen Zweittumor. Ein 53jähriger Patient und eine 71jährige Frau leiden an synchronen Geschwülsten des Magens und des Rektums (Pat.-Nr. 8, 13), bei einem 49jährigen liegt gleichzeitig ein Carcinom des Magens und des Pankreaskopfes vor (Pat.-Nr. 19).

Ein Jahr, nachdem ein Mammacarcinom operativ angegangen worden ist, wird bei einer Frau ein Carcinom des Antrums auffällig (Pat.-Nr. 2). 13 Jahre nach Resektion des Magens wegen eines Adenocarcinoms erkrankt ebenfalls eine Patientin wiederum an einem drüsigen Krebs des Sigmas (Pat.-Nr. 33).

Auffallend gering im Vergleich mit ihrer führenden Stellung bei den Solitärtumoren sind die Malignome des Bronchialbaumes unter den mehrfachen primären Geschwülsten vertreten, nämlich nur mit 6,9 Prozent bzw. in 5 Fällen. Zwei von ihnen liegen gleichzeitig in Kombination mit einem periostalen Sarkom, resp. einer Hämoblastose vor (Pat.-Nr. 15, 16), in der Gruppe der sukzedanen Geschwülste treten sie bezeichnenderweise nur in der Zweittumorform auf (Pat.-Nr. 10, 18, 24), was in ihrer äußerst schlechten Prognose, sind sie schon klinisch zu diagnostizieren, begründet zu sein scheint. Ein gehäuftes Zusammengehen mit anderen bestimmten Organmalignomen ist nicht zu verzeichnen.

Die Systemmalignome sind bei unseren Patienten viermal registriert worden. In drei Fällen begleiten sie jeweils ein Bronchialcarcinom (Pat.-Nr. 16) (siehe oben), ein Oesophaguscarcinom (Pat.-Nr. 11) und ein Retothelsarkom des Colon ascendens (Pat.-Nr. 27).

Ein Casus von chronisch lymphatischer Leukämie tritt zwei Jahre nach Behandlung eines Commedocarcinoms der Mamma auf (Pat.-Nr. 17). In ihrem histologischen Substrat als Retothelsarkome werden zwei Geschwülste der Schilddrüse verifiziert, die jeweils fünf Jahre

nach Entfernung eines Colon- bzw. eines Rektumcarcinoms operativ angegangen worden sind (Pat.-Nr. 21, 26). Als Ersttumor läuft dagegen ein Hämangioendotheliom der Glandula thyroidea einem drei Jahre später folgenden soliden Mammacarcinom bei einer 57jährigen Patientin voraus (Pat.-Nr. 23).

Die klinisch schneller auffälligen Tumoren der Haut tauchen zweimal als Begleitgeschwülste bei einem Osteosarkom und einem Magenkrebs in unserem Krankengut auf (Pat.-Nr. 1, 12). Über das metachrone maligne Melanom ist bereits berichtet worden.

Wegen seiner infausten Prognose, so ist anzunehmen, ist ein Neoplasma des Oesophagus nur einmal von einer Lymphogranulomatose begleitet (Pat.-Nr. 11) und zweimal als Zweitgeschwulst registriert worden (Pat.-Nr. 5, 7).

Über die Verteilung der übrigen Malignome, ihre Lokalisation und Kombinationen geben die nachfolgenden Tabellen Auskunft (Tabellen 11, 12, 13).

In den Krankheitsfällen, die sich durch drei primäre bösartige Geschwülste auszeichnen, handelt es sich einerseits, wie schon erwähnt, um eine 66jährige Frau, die gleichzeitig an einem Magenkrebs, einem Hautkrebs und einem Mammacarcinom leidet (Pat.-Nr. 12), andererseits um einen Mann, der an drei metachronen Malignomen erkrankt (Pat.-Nr. 35).

Organ	Tu.-Zahl	%	synchr.	metachr.
Mamma	20	(27,9)	1	19
Colon und Rektum	13	(18,0)	6	7
männl. und weibl. Genitale	8	(11,1)	2	6
Magen	6	(8,3)	4	2
Bronchien	5	(6,9)	2	3
Schilddrüse	4	(5,6)	0	4
systematisierte Malignome	4	(5,6)	3	1
Haut	3	(4,2)	2	1
Oesophagus	3	(4,2)	1	2
Knochen	2	(2,8)	2	0
Zunge	1	(1,4)	1	0
Pankreas	1	(1,4)	1	0
Kehlkopf	1	(1,4)	0	1
Niere	1	(1,4)	0	1
Gesamtzahl:	72	(100,0)	25	47

Tabelle Nr. 11

Sämtliche multiplen primären Tumoren aufgeschlüsselt nach
Organlokalisation und zeitlicher Multiplizität.

Organ	Tu.-Zahl	1. Tu.	2. Tu.	3. Tu.
Mamma	19	12	7	
Colon/Rektum	7	5	2	
männl./weibl. Genitale	6	2	4	
Magen	2	1	1	
Bronchien	3	0	3	
Schilddrüse	4	1	2	1
systematisierte Malignome	1	0	1	
Haut	1	0	1	
Oesophagus	2	0	2	
Kehlkopf	1	1	0	
Niere	1	0	1	
Gesamtzahl:	47	22	24	1

Tabelle Nr. 12

Metachrone multiple primäre Tumoren aufgeschlüsselt

nach Lokalisation und in Erst-, Zweit- und Dritttumoren.

Organ	syst. Malign.	Niere	Kehlkopf	Pankreas	Zunge	Knochen	Oesophagus	Haut	Schilddrüse	Bronchien	Magen	Genitale	Colon/Rektum	Mamma
Mamma	1						1		1	1	1	1	1	6
Colon/Rektum	1				1		1		2		3	4		
Genitale								1		1				
Magen				1										
Bronchien	1	1				1								
Schilddrüse														
Haut						1								
Oesophagus	1													
Knochen														
Zunge														
Pankreas														
Kehlkopf														
Niere														
syst. Malign.														

Tabelle Nr. 13

Die Lokalisationskombinationen zweifacher synchroner
und metachroner Tumoren.

D. Diskussion

Die Tabelle Nr. 11 zeigt die Verteilung der eingehenden Geschwulstgruppen hinsichtlich der Organmanifestation und repräsentiert die Auswahl eines Krankengutes einer Chirurgischen Klinik. Nicht im objektiven Ausmaße vertreten sind die Tumoren der gynäkologischen und urologischen Fachgebiete.

Die malignen Systemerkrankungen gehören mit wenigen Ausnahmen in das Gebiet der Inneren Medizin und wurden nur als Einzelfälle miterfaßt. Die Geschwülste des zentralen Nervensystems sind wegen der seit langem bestehenden Trennung der chirurgischen Fachrichtungen ebenso nicht mitinbegriffen.

Die prozentual errechnete Manifestation mehrfacher maligner Tumoren gemessen an allen registrierten Tumorpatienten beträgt 0,84 Prozent und stimmt in der Größenordnung mit den Angaben von ZIEGLER, KOPPFELS und THIEDE, HANSEMAN, K. H. BAUER und v. KARGER überein. Der prozentuale Anteil der Dreifachgeschwülste von 0,05 Prozent aller behandelten Tumorkranken ist relativ gering und läßt sich, bezogen auf einen Zeitraum von elf Jahren, in den Rang einer Rarität einordnen.

Ungefähr Dreiviertel aller unserer Patienten, die mehrfache bösartige Geschwülste aufweisen, sind weiblichen Geschlechts. Ähnliche Resultate zeigt die statische Aufstellung von KERN und Mitarbeitern, TIZIAN, HOLMQVIST und NELSON, EGLI, BECKER,

v. KARGER, DESAIVE und PENNEL berichten von einer deutlichen Bevorzugung des weiblichen Geschlechts. Dagegen finden ZIEGLER, K. H. BAUER, ENGEL und PICKREN in ihrem Untersuchungsgut eine wesentlich höhere Betroffenheit des männlichen Geschlechtes.

40 Prozent unserer Patienten zeigen im siebten Lebensjahrzehnt synchron auftretende Geschwülste oder erkranken an der Zweit- bzw. Drittgeschwulst in metachroner Folge. Vergleichbare Werte finden TIZIAN, R. F. MÜLLER, KERN et alii.

Bei Patienten mit simultanen Tumoren läßt sich in unserem Patientenselektiv ein Mittelwert des Erkrankungsalters von 56,2 Jahren errechnen. Das durchschnittliche Erkrankungsalter der Patienten, die an metachronen malignen Primärtumoren leiden, ist bei Auftreten des ersten Tumors 53,5 Jahre und bei Auftreten des zweiten Tumors 60,1 Jahre. Damit weisen unsere Altersgruppen einen relativ niedrigen Durchschnitt auf und liegen mit dem errechneten Mittelwert unterhalb der in der Literatur von TIZIAN, KERN et al., v. KARGER, WARREN und DALLE VACCHE angegebenen Werten.

MOERTEL, KÜHN und TONDREAU beobachten Tumorintervalle in ihrem Erhebungsgut, die durchschnittlich zwischen 4 und 7 Jahren liegen. Unser an zwei metachronen Neoplasmen leidendes Patientenkollektiv zeigt ein durchschnittliches Erkrankungsintervall von 6,6 Jahren.

15 der 22 Personen mit zweifachen sukzedanen Malignomen erreichen bei uns nicht die Fünfjahresgrenze, sondern erkranken bereits vorher am zweiten Tumor. Unsere Ergebnisse bestätigen somit die von BECKER, KOPPENFELS und THIEDE, ROLL und Mitarbeitern erstellten Werte, daß der größte Teil der Patienten innerhalb der ersten fünf Jahre erneut erkrankt.

Eine eindeutige Vorverlegung des Alters bei Befall durch den Ersttumor, die mit dem steigenden Tumorenintervall in Korrelation steht oder überhaupt ein früheres Erkranken von Personen, die an metachronen Geschwülsten leiden, können wir im Gegensatz zu BECKER und anderen in unserem Krankengut nicht feststellen.

Wie auch bei den solitären malignen Tumoren ist das Carcinom unter den multiplen primären Neoplasmen die am häufigsten diagnostizierte Tumorart. Während es aber dort noch mit einem Anteil von 95,8 Prozent aller malignen Geschwülste angetroffen wird und das Sarkom als bösartige Variante der Bindegewebstumoren nur in 2,8 Prozent aller Geschwulstfälle gefunden wird, ergibt sich bei der synchronen oder metachronen Koinzidenz von Carcinomen und Sarkomen ein anderes Bild. Der prozentuale Anteil der Carcinome erscheint relativ geringer und läßt in 80,5 Prozent der untersuchten vorliegenden Mehrfachtumoren eine Beteiligung an der Multiplizität erkennen.

Der Anteil der Sarkome steigt auf fast 10 Prozent an.

Die malignen Systemerkrankungen gewinnen mit 5,6 Prozent eine zunehmende Bedeutung. Diese Tatsache gewinnt deshalb an Relevanz und erlangt trotz prozentualer relativer Geringfügigkeit in neuerer Zeit größeres Interesse, da einige Autoren (BENVENISTI und DE BELLIS) theoretisch einen möglichen Kausalzusammenhang zwischen den bestehenden malignen Tumoren und der wahrscheinlich durch immunologische Stimulation erzeugten Manifestation von Lymphomen annehmen. In unserem Patientengut zeigen diese Erkrankungen in drei Fällen eine synchrone und in einem Fall eine metachrone Multiplizität.

Die Angabe K. H. BAUERS, daß es sich in 90 Prozent aller Doppel malignome um das Auftreten zweier primärer Carcinome handelt, läßt sich nach unseren Untersuchungen nicht bestätigen. Bei einer Kombinationsrate von 66,7 Prozent in unserem Untersuchungsgut kommen wir fast zum gleichen Ergebnis wie THOMA, der diesen Wert mit 70 Prozent angibt. Derselbe Autor verzeichnet ein Zusammentreffen von Carcinom und Sarkom sowie von Carcinom und Hämoblastose mit einer Rate von jeweils 8 Prozent aller von ihm ausgewerteten Geschwulstkombinationen.

In unserem Patientengut ist ein Carcinom mit einem Sarkom in 12,1 Prozent und ein Carcinom mit einer Hämoblastose in 6,1 Prozent der Zweifachtumorfälle kombiniert.

Eine Koppelung von einem Carcinom mit einem Lymphom, für die THOMA einen Wert von 12 Prozent angibt, finden wir nur in 3 Prozent unserer Zweifachfälle.

Die malignen Geschwülste der Mamma, die bei unseren Erhebungen unter den solitären Tumoren mit 18,4 Prozent den zweiten Platz in der Häufigkeitsskala einnehmen, erweisen sich unter den multiplen primären Tumoren mit 27,9 Prozent als die stärkste Fraktion. Sechs unserer 35 Patienten, die an mehrfachen eigenständigen Geschwülsten erkrankt sind, sind von metachronen bilateralen Krebsen der weiblichen Brustdrüse befallen. Als erster Tumor liegt das Mammacarcinom sechsmal und als zweiter Tumor liegt es einmal zusammen mit anders garteten Tumoren bei Patientinnen mit metachroner Geschwulstfolge vor. Synchron zeigt sich das Mammacarcinom bei uns nur ein einziges Mal, und zwar in Kombination mit zwei anderen primären bösartigen Geschwülsten. Drei Frauen, die das höchste von uns registrierte Tumorintervall von zwanzig Jahren erreichen, werden zuerst von einem Brustkrebs befallen. Zwei von ihnen erkranken nach Ablauf dieser Zeit wieder an einem Mammacarcinom. Die Feststellung von KERN et al. und DUSCHL über die große Häufigkeit dieser Tumorart unter den multiplen primären Geschwülsten und ihr gehäuftes Auftreten in bilateraler Form findet sich in unserer Untersuchung bestätigt.

Die Ansicht dieser Autoren, daß die Patientinnen mit Mammacarcinomen

wegen guter Heilungs- und Überlebenschancen die notwendige hohe Altersstufe erreichen und damit die Prädisposition für die Entwicklung weiterer Tumoren aufweisen, können wir gleich in drei Fällen belegen.

Die zweithäufigste Tumorgruppe unter den von uns untersuchten multiplen primären Malignomen stellen die Tumoren des Colons und des Rektums dar. Während sie in unserem Erhebungsgut zu 16,2 Prozent als solitäre Geschwülste registriert werden, sind sie in Kombination mit weiteren primären Tumoren in 18,0 Prozent anzutreffen. Auffallend ist eine hohe Kombinationsrate dieses Tumortyps mit bösartigen Neoplasmen des weiblichen Genitales, die zusammen mit den Tumoren des männlichen Genitales den dritten Rang in der Häufigkeitsskala einnehmen.

Die bösartigen Tumoren des Bronchialsystems, deren solitäre Form wir in 29,7 Prozent als führende Tumorlokalisation verzeichnen, schrumpfen in ihrer Präsenz als Mehrfachtumoren auf einen Anteil von nur 6,9 Prozent, also auf etwas weniger als ein Viertel. Von fünf unserer Patienten mit multiplen primären Geschwülsten, die an einem Tumor des Bronchialbaumes erkrankt sind, zeigen zwei einen synchronen Befall zusammen mit einem anderen Malignom, bei den übrigen drei Personen mit metachroner Geschwulstfolge tritt ein Bronchialkrebs nur als zweiter Tumor auf. Als metachronen Ersttumor können wir diese Geschwulstgattung nicht verzeichnen. Den Mitteilungen von JUNGHANNS, MÜLLER und Mitarbeitern, KERN

et al., in denen Lungenkrebse als häufige Kombinationspartner unter den Mehrfachgeschwülsten beschrieben werden, können wir aufgrund unserer Untersuchungen nicht beipflichten. Vielmehr neigen wir mehr zur Bestätigung der Ansicht von ECK und Mitarbeitern, VIERECK und KERN, daß eine Beteiligung bösartiger Geschwülste des Bronchialsystems an Mehrfachtumoren wegen ihrer äußerst schlechten Prognose besonders als sukzedane Erstgeschwulst eine Rarität darstellt.

Die bösartigen Geschwülste des Magens, die in ihrer solitären Form noch 17,9 Prozent aller von uns erfaßten Tumoren repräsentieren, sind als Partner eines weiteren primären Malignoms nur noch zu 8,3 Prozent vertreten. Einen eindeutigen Anstieg des prozentualen Auftretens können wir bei den Schilddrüsentumoren verzeichnen. Während in unserem Patientengut nur 1,3 Prozent an einem solitären Tumor der Glandula thyreoidea leiden, ist dieser Geschwulsttyp unter den von uns registrierten Mehrfachtumoren mit 5,6 Prozent anzutreffen. Bösartige Geschwülste des Oesophagus sind von uns in 5,9 Prozent als Einzel Tumoren und in 4,2 Prozent in Kombination mit einem weiteren primären Malignom erfaßt.

Die am häufigsten in unserem Patientengut zu beobachtende Kombination von Tumorlokalisationen ist der bilaterale Befall der Mammæ bei sechs Patientinnen. Vier Frauen erkrankten an malignen primären Tumoren des Genitales und des Colons bzw. des Rektums.

Die dritthäufigste Tumorkombination stellen die Geschwülste des Colons und des Rektums zusammen mit denen des Magens bei drei Patienten dar. Zweimal verzeichnen wir einen Schilddrüsentumor, der mit einer Geschwulst des Dick- oder Enddarmes gekoppelt ist. Die übrigen erfaßten Tumorlokalisationen sind in unserem Krankengut jeweils nur einmal kombiniert.

Ein Carcinom der Prostata, dessen überdurchschnittlich hohes Vorkommen unter den malignen primären Tumoren HACKL und KREPLER beschreiben, ist von uns in keinem Falle registriert worden.

E. Zusammenfassung

Nach dem zeitlichen Verhältnis zueinander unterscheidet man synchrone und metachrone primäre multiple Tumoren.

Nach der Lokalisation der eigenständigen bösartigen Mehrfachgeschwülste trennt man diese in Tumoren im Bereich eines Organsystems, in symmetrischen Organen und in Tumoren in verschiedenen Organen oder Organsystemen. Für die Entstehung dieser Geschwülste werden in der Literatur endogene, exogene, iatrogene Ursachen und eine familiäre Disposition angegeben.

Über die Häufigkeit des Auftretens primärer multipler Tumoren werden äußerst unterschiedliche Angaben gemacht.

Unser Patientengut stellt sich aus 4.175 Tumorkranken, die zwischen 1958 und 1968 an der Chirurgischen Klinik der Universität Düsseldorf behandelt worden sind, zusammen. 0,84 Prozent dieser Personen leiden an mehrfachen bösartigen Geschwülsten; unter diesen 35 Patienten befinden sich 25 Frauen und 10 Männer.

Das Haupterkrankungsalter ist im siebten Dezennium zu finden.

Patienten mit metachroner Geschwulstfolge erkranken meist innerhalb der ersten fünf Jahre nach Therapie des ersten Tumors an einer weiteren Geschwulst. In drei Fällen können wir jedoch ein Tumorintervall von 20 Jahren registrieren. Am häufigsten ist ein Mammacarcinom in unserem Krankengut an einer Tumorkombination beteiligt. Dann folgen in der Häufigkeit die Geschwülste des Colons und Rektums und des Genitales. Die bösartigen Tumoren

des Bronchialsystems sind unter den Mehrfachtumoren auffallend gering vertreten, was im Zusammenhang mit ihrer schlechten Prognose stehen mag.

Die am häufigsten von uns zu verzeichnende Kombination von Tumorlokalisationen ist der bilaterale Befall der Mammae. Auffallend hoch ist die Mitbeteiligung von Tumoren des Colons und Rektums an den mehrfachen primären Tumoren.

F. Literaturverzeichnis

- 1) Arnould, G., Tridon, P., Laxenaire, M., Duc, M., Weber, M.
et Floquet, J.
Sur un cas d'association de pheochromocytome et de cancer
thyroïdien
Presse Med. 75 (1967), 2115
- 2) Barlett, zitiert nach M. I. Maljatzkaja
- 3) Bauer, E.
Das Mehrfachkarzinom als Zeichen der Karzinomkrankheit
Mschr. Hals-, Nasen-, Ohrenheilk. 100 (1966), 507
- 4) Bauer, K. H.
Das Krebsproblem
2. Auflage Springer, Berlin - Göttingen- Heidelberg 1963
- 5) Becker, H.
Klinik und Pathologie der multiplen Malignome (163 Fälle)
Med. Klin. 65 (1970), 1775
- 6) Becker, H.
Zur Häufigkeit und Verteilung maligner Neoplasmen im
Obduktionsmaterial
Arch. Geschwulstforsch. 28 (1966), 125
- 7) Benvenisti, D. S., De Bellis, R. J.
Carcinoma of the breast, chronic lymphocytic leukemia,
macroglobulinemia, eosinophilic chloroma and myelosclerosis,
a unique association
Cancer 23 (1969), 1204
- 8) Bieler, V., Heim, U.
Doppelkarzinom bei Geschwistern. Familiäre Häufung von
Genital- und Intestinalkarzinomen
Schweiz. Med. Wschr. 95 (1965), 496
- 9) Billroth, Th., v. Winiwarter, A.
Die Allgemeine Chirurgische Pathologie und Therapie
G. Reimer, Berlin, 1893
- 10) Böhme, H.
Zur Tumormultiplizität (über ein Vierfachkarzinom)
Zbl. Chir. 95 (1970), 961

- 11) Braun, W.
Krebs an Haut und inneren Organen, hervorgerufen durch Arsen
Dtsch. Med. Wschr. 83 (1958), 870
- 12) Bross, I. D. J. (Buffalo, N. Y.), Cabrera, A., Tsukada, Y.,
Pickren, Y. W., Moore, R.
Development of lower genital carcinomas in patients with
anal carcinoma. A more than casual relationship
Cancer 19 (1966), 470
- 13) Bugher, J. C.
Probability of chance occurrence of multiple malignant
neoplasms
Am. J. Cancer 21 (1934), 809
- 14) Bryant, W. M., Rush, B. F.
Multiple primary neoplasms in identical twins
Ann. Surg. 166 (1967), 837
- 15) Burke, M.
Multiple primary cancers
Am. J. Cancer 27 (1936), 316
- 16) Butt, H., Schumacher, M.
Mehrfachkarzinome bei familiärer Häufung von Genital- und
Intestinalkarzinomen
Dtsch. Med. Wschr. 96 (1971), 468
- 17) Cahan, W. G.
Lung cancer associated with cancer primary in other sites
Am. J. Surg. 89 (1955), 494
- 18) Dalle Vacche, G.
Clinica (Bologna) 16 (1956), 362
zitiert nach Böhme
- 19) Desai, P.
Considerations statistiques et anatomocliniques sur 308
cas de cancers multiples
Acta Gastroenterol. Belg. 19 (1956), 7
- 20) Drescher, H.
Über das multiple Auftreten von Tumoren
Zbl. Gynäk. 72 (1950), 309

- 21) Duschl, S.
Über primäre Multiplizität von Geschwülsten
Dtsch. z. Chir. 193 (1925), 77
- 22) Eck, H., Haupt, R. Rothe, G.
Die gut- und bösartigen Lungengeschwülste
Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und
Histologie Bd. 3, T. 4
Springer, Berlin 1969
- 23) Eder, M., Wiebecke, B., Klein, H. J.
Pathologisch-anatomische Aspekte der Krebsvorstufen des
Gastrointestinaltraktes
Chirurg 41 (1970), 97
- 24) Egli, F.
Über die Multiplizität von Geschwülsten
Correspondenzbl. für schweiz. Ärzte 44 (1914), 449
- 25) Engel, G.
Kasuistischer Beitrag zur Frage des dreifachen primären
Karzinoms mit gleichzeitiger doppelter Tumorbildung
Arch. Geschwulstforsch. 5 (1953), 138
- 26) Fadhli, H. A., Domingues, R.
ABO blood groups and multiple cancers
J. Am. Med. Ass. 185 (1963), 757
- 27) Feremans, W.
Les cancers multiples a l'institut Bordet
Bull. Cancer 53 (1966), 415
- 28) Fried, B. M.
Primary multiple cancers
Arch. Surg. 77 (1958), 730
- 29) Givler, R. L.
Lymphocytic leukemia with coexistent localized reticulum
cell sarcoma
Cancer 21 (1968), 1184
- 30) Goetze, O.
Bemerkungen über Multiplizität primärer Carcinome in
Anlehnung an einen Fall von dreifachem Carcinom
Z. Krebsforsch. 13 (1913), 281

- 31) Gorisainowa, R. W., Schabad, L. M.
Zur Frage der multiplen primären Geschwülste
Z. Krebsforsch. 33 (1931), 594
- 32) Graham, J., Burstein, P.
Incidence of second cancers after radon seed therapy
for cervix cancer
Acta Radiol. Ther. Biol. 7 (1968), 453
- 33) Guleke, N.
Gehäuftes Auftreten mehrfacher Krebsgeschwülste
Dtsch. Gesundheitswesen 8 (1946), 200
- 34) Hackl, H., Krepler, R.
Eine Beobachtung von multiplen Darm- und Harntrakt-
karzinomen
Med. Welt 25 (1974), 404
- 35) Halpert, B., Sheehan, E. F., Schmalhorst, W. R., Scott, R. jr.
Carcinoma of the prostate. a survey of 5000 autopsies
Cancer 16 (1963), 737
- 36) Hauser, I. J., Weller, C. V.
A further report on the cancer family of Warthin
Am. J. Cancer 27 (1936), 434
- 37) Hamperl
Lehrbuch der allgemeinen und speziellen Pathologie
Springer, Berlin - Göttingen - Heidelberg 1956
- 38) v. Hansemann
Das gleichzeitige Vorkommen verschiedenartiger Geschwülste
bei derselben Person
Z. Krebsforsch. 1 (1904), 183
- 39) Harbitz, F.
Über das gleichzeitige Auftreten multipler Geschwülste
Beitr. path. Anat. 62 (1916), 503
- 40) Holmqvist, I., Nelson, A.
Über multiples Auftreten von Geschwülsten und
Gewebsmißbildungen
Z. Krebsforsch. 47 (1938), 257

- 41) Hörnecke, A., Berndt, H.
Die Familienanamnese bei Krebskranken
Schweiz. Med. Wschr. 95 (1965), 1161
- 42) Huber, H.
Die intra- und extragenitale Tumormultiplizität
beim Genitalcarcinom
Z. Krebsforsch. 58 (1951), 103
- 43) Humphries, A. L., Shepherd, M. H., Peters, H. J.
Peutz-Jeghers syndrome with colonic adenocarcinoma
and ovarian tumors
J. Am. Med. Ass. 197 (1966), 296
- 44) Hurt, H. H., Broders, A. C.
Multiple primary malignant neoplasms
J. Lab. Clin. Med. 18, Vol. 2 (1933), 765
- 45) Junghanns, H.
Eine Krebsstatistik über 35 Jahre.
4192 Carcinome bei 36408 Leichenöffnungen
Z. Krebsforsch. 29 (1929), 623
- 46) Kaposi, M.
Vortrag über Xeroderma pigmentosum und dessen Beziehung
zum Epithelialkrebs
Wien. Med. Wschr. 32 (1882), 495
- 47) v. Karger, J.
Zur Statistik der multiplen malignen Primärgeschwülste
Arch. Geschwulstforsch. 11 (1957), 211
- 48) Kartagener, M., Wyler, J.
Familiäre Häufung von Doppel malignomen
Schweiz. Med. Wschr. 96 (1966), 218
- 49) Kern, E., Meyer-Hamm, B., Zwirner, R.
Zur Problematik der Mehrfach malignome
Arch. klin. Chir. 320 (1968), 257
- 50) Kern, W. H., Brooks, R. N.
Atypical epithelial hyperplasia associated with breast
cancer and fibrocytic disease
Cancer 24 (1969), 668

- 51) Kirschbaum und Shiveley,
zitiert nach J. Müller und Mitarb.
- 52) Kofler, E.
Zur Kenntnis der Multiplizität von primären Dickdarm-
krebsen
Z. Krebsforsch. 60 (1955), 536
- 53) v. Koppenfels, R., Thiede, G.
Mehrfachmalignome
Strahlentherapie 146 (1973), 619
- 54) Kuehn, P. G., Beckett, R., Reed, J. F.
Tissue specificity in multiple primary malignancies
Am. J. Surg. 11 (1966), 164
- 55) Ljunberg, O., Cederquist, E., v. Studnitz, W.
Medullary thyroid carcinoma and pheochromocytoma;
a familial chromaffinomatosis
Brit. Med. J. Vol. 1 (1967), 279
- 56) Maljatzkaja, M. I.
Zur Kenntnis der multiplen primären Carcinome
Z. Krebsforsch. 35 (1931), 123
- 57) McKee, W. P. Jr., Cox, E. C.
Primary carcinoma multiplex
Cancer 20 (1967), 1723
- 58) Moertel, C. G.
Multiple primary malignant neoplasms
Recent results in cancer research Vol. 7
Springer, Berlin 1966
- 59) Moertel, C. G., Dockerty, M. B., Baggenstoss, A. H.
Multiple primary malignant neoplasms
Cancer 14 (1961), 221
- 60) Moertel, C. G., Bagen, J. A., Dockerty, M. B.
Multiple carcinomas of the large intestine
Gastroenterology 34 (1958), 85

- 61) Müller, J., Zitta, F., Kepertova, A., Melzernova, A.
Vielfache Primärmalignome; Bericht über drei eigene
Fälle
Wien. Z. Inn. Med. 52 (1971), 500
- 62) Müller, R. F.
Über multiple nichtsystematisierte Primärkarzinome und
ihre Häufigkeit
Z. Krebsforsch. 31 (1930), 339
- 63) Müller, G. (Diss. Tübingen 1902),
zitiert nach R. F. Müller
- 64) Murray, J. A.
Linacre lecture on multiple new growths
Lancet 213 (1927), 800
- 65) Oberteufer,
zitiert nach H. Becker
- 66) Peller,
zitiert nach J. Müller und Mitarb.
- 67) Pennel, V.
Primary carcinoma multiplex; a series of 17 cases
with review of the literature
Brit. J. Surg. 46 (1958), 108
- 68) Pickren, J. W.
Cancer often strikes twice
N. Y. St. J. Med. 63 (1963), 95
- 69) Pott, P.
Chirurgische Beobachtungen
Übersetzung, Berlin 1776,
zitiert nach C. Schimmelbusch
- 70) Pölöskey, A., Joos, L.
Zur Frage der multiplen malignen Tumoren
Acta Chir. Acad. Sci. Hung. 16 (1975), 87

- 71) Puhr, L.
Über die Multiplizität der Geschwülste
Z. Krebsforsch. 24 (1927), 38
- 72) Riechelmann, W.
Eine Krebsstatistik vom pathologisch-anatomischen
Standpunkt
Berlin, klin. Wschr. 39 (1902), 728, Forts. 758
- 73) Ribbert, H.
Das Carcinom des Menschen
Bonn 1911
- 74) Roth, F.
Über die chronische Arsenvergiftung der Moselwinzer
unter besonderer Berücksichtigung des Arsenkrebses
Z. Krebsforsch. 61 (1956), 287
- 75) Roll, A., Herzog, R., Graf, H.
Über Mehrfachmalignome und ihre Beziehungen zu
Präneoplasien
Med. Klin. 61 (1966), 1744
- 76) Savage, D.
A family history of uterine and gastro-intestinal
cancer
Brit. Med. J. 1956 Vol. 2, 341
- 77) Schimke, R. N., Hartmann, W. H.
Familial amyloid-producing medullary thyroid carcinoma;
a distinct genetic entity
Ann. Intern. Med. 63 (1965), 1027
- 78) Schimmelbusch, C.
Über multiples Auftreten primärer Carcinome
Langenbecks Arch. 39 (1889), 860
- 79) Schott, G., Walther, H.
Das gemeinsame Vorkommen von Karzinomen und Leukosen
Arch. Geschwulstforsch. 28 (1966), 139
- 80) Schleifer, D., Stöhr, U., Ammann, P., Plock, D.
Doppelkarzinom der Gallenwege
Bruns' Beitr. klin. Chir. 221 (1974), 297

- 81) Schreiner, B. F., Wehr, W. H.
Multiple primary cancer as observed at the State
Institute for the Study of Malignant Disease
Am. J. Cancer 20 (1934), 418
- 82) Schuchard, K.
Beiträge zur Entstehung der Carcinome aus chronisch
entzündlichen Zuständen der Schleimhäute und Haut-
decken
Sammlung klin. Vorträge, Band 9, Seite 2196
- 83) Shao-nan Juang, McLeish, W. A.
Pheochromocytoma and medullary carcinoma of thyroid
Cancer 21 (1968), 302
- 84) Sipple, J. H.
The association of pheochromocytoma with carcinoma
of the thyroid glandula
Am. J. Med. 31 (1961), 163
- 85) Springorum, P. W.
Primär multiple Krebsbildungen und Krebsdisposition
Dtsch. Med. Wschr. 75 (1950), 1363
- 86) Springorum, P. W.
35. Tagung der Süddeutschen Chirurgenvereinigung
Zbl. Chir. 66 (1939), 2564
- 87) Starker,
zitiert nach J. Müller und Mitarb.
- 88) Stewart, F. W., Treves, W.
Lymphangiosarcoma in postmastectomy lymphedema;
a report of six cases in elephantiasis chirurgica
Cancer 1 (1948), 64
- 89) Tatra, G., Kratochwil, A.
Zervixkarzinom bei primärer Tumormultiplizität
Wien. Med. Wschr. 121 (1971), 202
- 90) Thoma, G. W.
The incidence and significance of multiple
primary malignant tumors
Am. J. Med. Sci. 247 (1964), 427

- 91) Tillmann, H.
Ueber Theer-, Russ- und Tabakkrebs
Dtsch. Z. Chir. 13 (1880), 519
- 92) Tizian, C. H.
Zur Frage der Zweitkarzinome
Oesterr. Z. Erforsch. Bekämpf. Krebskr. 27 (1972), 251
- 93) Tondreau, R. L.
Multiple primary carcinomas of the large intestine
Am. J. Roentgenolog. 71 (1954), 794
- 94) Tsukada, Y., Moore, R. H., Bross, I. D. J., Pickren, J. W.
and Cohen, E.
Blood groups in patients with multiple cancers
Cancer 17 (1964), 1229
- 95) Ullman, S. B.
The function of the lymphatic system in cancer
Oncologia Schweiz 16 (1963), 1
- 96) v. Verschuer, O.
Die Frage der Erblichkeit bei Infektionskrankheiten
und malignen Tumoren
Dtsch. Med. Wschr. 86 (1961), 1029
- 97) Viereck, H. J., Kern, E.
Metachrone Bronchialkarzinome und ihre Entstehung
Der Chirurg 41 (1970), 413
- 98) Volkmann, R.
Dritter Congress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie
Ueber Theer- und Russkrebs
Berlin. klin. Wschr. 18 (1874), 218
- 99) Walther, H. E.
Krebsmetastasen
Basel 1948
- 100) Walther, H. E.
Untersuchungen über Krebsmetastasen
Z. Krebsforsch. 46 (1937), 313

- 101) Warren, S., Gates, O.
Multiple primary malignant tumors;
a survey of the literature and a statistical study
Am. J. Cancer 16 (1932), 13
- 102) Warthin, A. S.
A further study of a cancer family
J. Cancer Res. 9 (1925), 279
- 103) Warthin, A. S.
Heredity of carcinoma in man
Ann. Intern. Med. 4 (1931), 681
- 104) Warthin, A. S.
Heredity with reference to carcinoma
Arch. Int. Med. 12 (1913), 546
- 105) v. Winiwarter, A.
Beiträge zur Statistik der Carcinome
1878, zitiert nach C. Schimmelbusch
- 106) Ziegler, H.
Das multiple Karzinom als klinisches Problem
Mitt. Grenzgeb. Med. Chir. 46 (1942/43), 265

Lebenslauf

Am 3. November 1947 wurde ich als Sohn des jetzigen Oberstleutnant a. D. Wilhelm tho Seeth und seiner Ehefrau Helene, geb. Blankenstein, in Itzehoe geboren.

Ostern 1954 trat ich in die Grundschule ein, um ab Ostern 1958 die Kaiser-Karl-Schule (Altsprachliches Gymnasium) in Itzehoe zu besuchen. Hier legte ich im Oktober 1966 meine Reifeprüfung ab.

Ab Januar 1967 leistete ich meinen zweijährigen Wehrdienst im Sanitätsdienst der Luftwaffe ab.

Seit dem Sommersemester 1969 studierte ich an der Universität Düsseldorf Medizin, um ab Wintersemester 1971/72 zusätzlich Zahnheilkunde zu belegen. Die Ärztliche Prüfung legte ich am 20.12.1974 und die Zahnärztliche Prüfung am 30.10.1976 in Düsseldorf ab. Als Medizinalassistent war ich am Bundeswehrkrankenhaus Hamburg, am Dominikuskrankenhaus in Düsseldorf und an den Evangelischen Krankenanstalten Duisburg-Nord tätig.

Seit dem 1.8.1977 bin ich Assistenzarzt an der Augenklinik der Evangelischen Krankenanstalten Duisburg-Nord (Chefarzt Prof. Dr. G. Holland).

